GANONG

Fisiología médica

23ª edición

Kim E.
BARRETT

Susan M.
BARMAN

Scott
BOITANO

Heddwen L.
BROOKS

LANGE

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Director editorial: Javier de León Fraga
Corrección de estilo: Dra. Alma Rosa Higuera Murillo, Dra. Rita Gabriela León Jiménez
Supervisor de edición: NormaLeticia García Carbajal
Supervisor de producción: José Luis González Huerta

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

GANONG, FISIOLOGÍA MÉDICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Mc Graw Hill **Educación**

DERECHOS RESERVADOS © 2010, respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-0305-3

Translated from the twenty-third English edition of: *Ganong's Review of a Medical Physiology*
Copyright © 2010 by McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-160567-0

1234567890
Impreso en China

108976543210
Printed in China

The McGraw·Hill Companies

Contenido

Prefacio IX

SECCIÓN I

BASES CELULARES Y MOLECULARES DE LA FISIOLOGÍA MÉDICA 1

1. Principios generales y producción de energía en fisiología médica 1
2. Revisión de la fisiología celular en fisiología médica 31
3. Inmunidad, infección e inflamación 63

SECCIÓN II

FISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS Y MUSCULARES 79

4. Tejido excitable: nervio 79
5. Tejido excitable: músculo 93
6. Transmisión sináptica y de la unión 115
7. Neurotransmisores y neuromoduladores 129
8. Propiedades de los receptores sensitivos 149
9. Reflejos 157

SECCIÓN III

NEUROFISIOLOGÍA CENTRAL Y PERIFÉRICA 167

10. Dolor y temperatura 167
11. Vías somatosensitivas 173
12. Vista 181
13. Audición y equilibrio 203
14. Olfato y gusto 219
15. Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos 229
16. Control de la postura y el movimiento 241
17. Sistema nervioso autonómico 261
18. Regulación hipotalámica de las funciones hormonales 273
19. Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla 289

SECCIÓN IV

FISIOLOGÍA ENDOCRINA Y DE LA REPRODUCCIÓN 301

20. Glándula tiroides 301
21. Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos 315
22. Médula y corteza suprarrenales 337
23. Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología de los huesos 363
24. Hipófisis 377
25. Gónadas: desarrollo y función del aparato reproductor 391

SECCIÓN V

FISIOLOGÍA GASTROINTESTINAL 429

26. Características generales de la función y la regulación del sistema digestivo 429
27. Digestión, absorción y principios nutricionales 451

28. Motilidad gastrointestinal 469

29. Funciones transportadora y metabólica del hígado 479

SECCIÓN VI

FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR 489

30. Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón 489

31. El corazón como bomba 507

32. La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático 521

33. Mecanismos reguladores cardiovasculares 555

34. Circulación por regiones especiales 569

SECCIÓN VII

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA 587

35. Función pulmonar 587

36. Transporte de gas y pH en los pulmones 609

37. Regulación de la respiración 625

SECCIÓN VIII

FISIOLOGÍA RENAL 639

38. Función renal y micción 639

39. Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular 665

40. Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato 679

Respuestas a las preguntas de opción múltiple **687**

Índice alfabético **689**

Prefacio

De los autores

Estamos muy complacidos por el lanzamiento de la 23ª edición de *Ganong. Fisiología médica*. Los autores actuales intentaron preservar los más altos estándares de excelencia, exactitud y pedagogía desarrollados por Fran Ganong, durante los 46 años en los que instruyó con este libro a incontables estudiantes en todo el mundo.

Al mismo tiempo, nos adaptamos a las necesidades cambiantes de los estudiantes y los profesores en la fisiología médica. Por tanto, además de las actualizaciones usuales con la investigación y los avances más puestos al día en áreas, como la base celular de la fisiología y la neurofisiología, esta edición agregó auxiliares pedagógicos y de aprendizaje destacados para los estudiantes.

Estamos muy agradecidos por los múltiples discernimientos, las sugerencias y las revisiones que recibimos de colegas y estudiantes de todo el mundo. ¡Esperamos que disfruten las nuevas características de la 23ª edición!

Esta edición es una revisión del trabajo original del Dr. Fran Ganong.

Nuevas ilustraciones en cuatro colores

- Hemos trabajado con un gran equipo de ilustradores médicos, fotógrafos, educadores y estudiantes para conformar un nuevo programa de ilustración exacto, actualizado y visualmente atractivo. Se han integrado imágenes a todo color, así como cuadros en todo la obra, los cuales además incluyen leyendas de figuras detalladas que aportan información o describe el punto clave de la ilustración.

Nuevo formato de 22 × 28.5 cm

- Con base en grupos de estudiantes e instructores enfocados, aumentamos el tamaño, lo cual brinda espacio en blanco adicional para hacer posible el lucimiento del nuevo programa gráfico.

Nuevos casos clínicos en recuadros

- Resaltados sobre un fondo sombreado para que los lectores puedan reconocer los casos clínicos en recuadro, se presentan ejemplos de enfermedades que ilustran principios fisiológicos importantes.

Nuevas preguntas de opción múltiple para revisión al final de cada capítulo

- Algo nuevo en esta edición: los capítulos ahora concluyen con preguntas de opción múltiple para revisión.

Nuevos medios

- Esta edición se enfocó en la creación de un novedoso contenido para el lector, el cual se basa en los resultados de aprendizaje y la valoración del desempeño del estudiante.

SECCIÓN I BASES CELULARES Y MOLECULARES DE LA FISIOLOGÍA MÉDICA

CAPÍTULO

1

Principios generales y producción de energía en fisiología médica

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los diferentes compartimientos de líquido en el cuerpo humano.
- Definir moles, equivalentes y osmoles.
- Definir pH y amortiguador.
- Comprender el comportamiento de los electrólitos y definir los términos difusión, ósmosis y tonicidad.
- Definir y explicar el potencial de membrana en reposo.
- Comprender en términos generales las estructuras básicas de la célula: nucleótidos, aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos.
- Comprender las estructuras complejas elaboradas a partir de estructuras básicas: DNA, RNA, proteínas y lípidos.
- Comprender la participación de estas estructuras básicas en la conformación de la estructura celular, su función y equilibrio energético.

INTRODUCCIÓN

En organismos unicelulares, todos los procesos vitales ocurren en una sola célula. Conforme progresó la evolución de los organismos multicelulares, varios grupos celulares se organizaron en tejidos y órganos con funciones particulares. En seres humanos y otros animales vertebrados los grupos celulares especializados incluyen un aparato digestivo para la digestión y absorción de alimentos, un aparato respiratorio para la captación de O_2 y eliminación de CO_2; un aparato urinario para eliminar productos de desecho metabólico, un aparato cardiovascular para la distribución de nutrimentos, O_2, y productos del metabolismo; un aparato reproductor para perpetuar a la especie; un aparato endocrino y el sistema nervioso para coordinar e integrar la función de los otros aparatos y sistemas. Este texto revisa la forma en que funcionan estos aparatos y sistemas y los medios por los cuales cada uno contribuye a las funciones corporales en conjunto.

En esta sección se revisan conceptos generales y principios biofísicos y bioquímicos que son básicos para el funcionamiento de todos los aparatos y sistemas. El objetivo del primer capítulo consiste en la revisión de los principios biofísicos y bioquímicos y la introducción al análisis de los componentes moleculares que contribuyen a la fisiología celular. En el capítulo 2 se revisa la morfología y fisiología celular básica. En el capítulo 3 se analizan los procesos inmunitario e inflamatorio, y sus relaciones con la fisiología.

PRINCIPIOS GENERALES

EL CUERPO COMO UNA “SOLUCIÓN” ORGANIZADA

Las células que constituyen el cuerpo de los animales multicelulares (excepto las formas de vida más simple), ya sean acuáticos o terrestres, existen en un “mar interno” denominado **líquido extracelular (extracellular fluid, ECF)** delimitado por el aparato integumentario del animal. De este líquido, las células captan O_2 y nutrimentos y hacia él vierten sus productos de desecho metabólico. El ECF se encuentra más diluido que el agua de mar de hoy en día, pero su composición simula estrechamente la que se encontraba en los océanos primordiales en los cuales, se supone, se originó la vida.

En animales con un sistema vascular cerrado, el ECF se divide en dos componentes: el **líquido intersticial** y el **plasma sanguíneo** circulante. El plasma y los elementos celulares de la sangre, sobre todo los eritrocitos, llenan el sistema vascular y en conjunto constituyen el **volumen sanguíneo total**. El líquido intersticial es la porción del ECF que se encuentra fuera del árbol vascular, y que cubre a las células. Los líquidos especiales se consideran en conjunto como líquidos transcelulares, y se revisan más adelante. Casi una tercera parte del **agua corporal total** se encuentra en el espacio extracelular, y la porción restante se encuentra en el interior de la célula **(líquido intracelular)**. En el adulto joven varón promedio, 18% del peso corporal está constituido por proteínas y sustancias relacionadas, 7% se compone de minerales y 15% corresponde a grasa. El restante 60% es agua. La distribución del agua se muestra en la figura 1-1A.

El componente intracelular del agua corporal constituye casi 40% del peso del cuerpo y el componente extracelular, cerca de 20%. Casi 25% del componente extracelular se encuentra en el sistema vascular (plasma = 5% del peso corporal) y 75% se encuentra fuera de los vasos sanguíneos (líquido intersticial = 15% del peso corporal). Todo el volumen sanguíneo representa casi 8% del peso corporal total. El flujo entre estos espacios está estrictamente regulado.

UNIDADES PARA LA MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE SOLUTOS

Para considerar los efectos de varias sustancias con importancia fisiológica y las interacciones entre ellas, el número de moléculas, cargas eléctricas o partículas de una sustancia por unidad de volumen de un líquido corporal particular a menudo son más significativas que el simple peso de la sustancia por unidad de volumen. Por esta razón, las concentraciones fisiológicas con frecuencia se expresan en términos de moles, equivalentes, u osmoles.

Moles

Un mol es el peso molecular de una sustancia en gramos, es decir, el peso molecular de una sustancia en gramos. Cada mol consta de 6×10^{23} moléculas. El milimol (mmol) consta de 1/1 000 de 1 mol en tanto que el micromol (μmol) representa 1/1 000 000 de un mol. Así, 1 mol de NaCl = 23 g + 35.5 g = 58.5 g, y 1 mmol = 58.5 mg. El mol es la unidad estándar para expresar la cantidad de sustancias en el sistema internacional de unidades (SI).

El peso molecular de una sustancia es el cociente de la masa de una molécula de la sustancia con la masa de un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. La masa molecular es un cociente y por tanto es adimensional. Un dalton (Da) es la unidad de masa que equivale a un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. Un kilodalton (kDa= 1 000 Da) es una unidad útil para expresar la masa molecular de las proteínas. Así, por ejemplo, se puede hablar de una proteína de 64 kDa o establecer que la masa molecular de una proteína es de 64 000 Da. No obstante, como el peso molecular es un cociente adimensional es incorrecto decir que el peso molecular de la proteína es de 64 kDa.

Equivalentes

El concepto de equivalencia eléctrica es importante en fisiología porque muchos de los solutos en el cuerpo se encuentran en forma de partículas cargadas. Un equivalente (eq) es 1 mol de una sustancia ionizada dividida entre su valencia. Un mol de NaCl se disocia en 1 eq de Na^+ y 1 eq de Cl^-. Un equivalente de Na^+ = 23 g, pero 1 de Ca^{2+} = 40 g/2 = 20 g. Un miliequivalente (meq) corresponde a 1/1 000 de 1 equivalente.

La equivalencia eléctrica no es necesariamente la misma que la equivalencia química. Un gramo equivalente es el peso de una sustancia que es químicamente equivalente a 8.000 g de oxígeno. La normalidad (N) de una solución es el número de gramos equivalentes en 1 L. Una solución al 1 N de ácido clorhídrico contiene tanto H^+ (1 g) como Cl^- (35.5 g) equivalentes = (1 g + 35.5 g)/L = 36.5 g/L.

AGUA, ELECTRÓLITOS Y EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La molécula de agua (H_2O) es un solvente ideal para las reacciones fisiológicas. El agua tiene un **momento de dipolo** en el cual el oxígeno desplaza ligeramente los electrones de los átomos de hidrógeno y crea una separación de cargas que lo convierte en una molécula **polar**, lo que permite que el agua disuelva diversos átomos y moléculas con carga. También permite que las moléculas de H_2O interactúen con otras moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno. La red de puentes de hidrógeno formada en el agua le da diversas propiedades fundamentales en la fisiología: (1) el agua tiene una tensión superficial elevada, (2) el agua posee una gran capacidad calórica y necesita temperaturas elevadas para la vaporización y (3) el agua tiene una constante dieléctrica alta. En términos simples, el agua es un líquido biológico excelente que actúa como soluto al tiempo que proporciona una transferencia óptima de calor y de conducción de corriente.

Los **electrólitos** (p. ej., NaCl) son moléculas que se disocian en el agua a sus equivalentes catiónico (Na^+) y aniónico (Cl^-). Debido a la carga neta en las moléculas de agua, estos electrólitos no tienden a unirse nuevamente en el agua. Existen muchos electrólitos importantes en fisiología, entre los que resaltan Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-. Es importante notar que los electrólitos y otros compuestos con carga (p. ej., proteínas) tienen distribución heterogénea en los líquidos corporales (fig. 1-1B). Estas diferencias desempeñan una función importante en la fisiología.

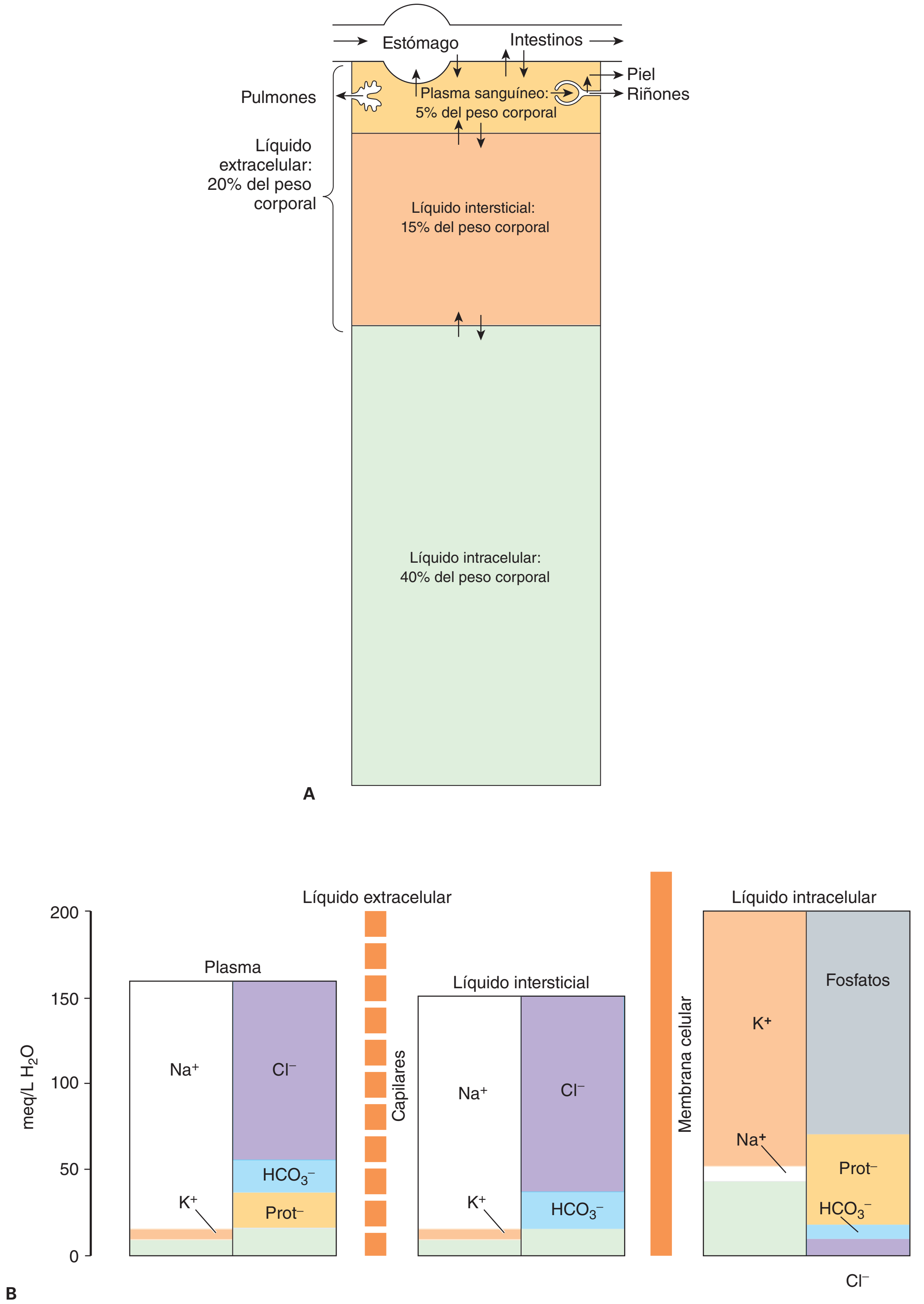

Estómago
Intestinos
Piel
Riñones
Pulmones
Plasma sanguíneo:
5% del peso corporal
Líquido extracelular: 20% del peso corporal
Líquido intersticial:
15% del peso corporal
Líquido intracelular:
40% del peso corporal
A
meq/L H_2O
200
150
100
50
0
Líquido extracelular
Plasma
Na^+
Cl^-
HCO_3^-
K^+
$Prot^-$
Capilares
Líquido intersticial
Na^+
Cl^-
K^+
HCO_3^-
Membrana celular
Líquido intracelular
K^+
Fosfatos
Na^+
$Prot^-$
HCO_3^-
Cl^-
B

FIGURA 1-1 **Organización de los líquidos y electrólitos corporales en los compartimientos. A)** Los líquidos corporales se dividen en compartimientos intracelular y extracelular (ICF y ECF, respectivamente). Su contribución al porcentaje de peso corporal (tomando como referencia un varón adulto joven sano; existen ligeras variaciones con la edad y el género) destaca el dominio de los líquidos como componente corporal. Los líquidos transcelulares constituyen un porcentaje muy pequeño de los líquidos totales, y no se muestran. Las flechas representan el desplazamiento de líquidos entre los compartimientos. **B)** Los electrólitos y proteínas tienen distribución desigual entre los líquidos corporales. Esta distribución desigual es fundamental para la fisiología. $Prot^-$, proteínas, las cuales tienden a tener una carga negativa en pH fisiológico.

pH Y ACTIVIDAD AMORTIGUADORA

La conservación de una concentración estable de iones hidrógeno ($[H^+]$) en los líquidos corporales es esencial para la vida. El **pH** de una solución se define como el logaritmo de base 10 inverso de la concentración de H^+ ($[H^+]$), es decir, el logaritmo negativo de $[H^+]$. El pH del agua a 25°C, en la cual los iones de H^+ y OH^- se encuentran en las mismas cantidades, es de 7.0 (fig. 1-2). Por cada unidad de pH por debajo de 7.0, la concentración de $[H^+]$ se incrementa 10 veces; por cada unidad de pH por arriba de 7.0, disminuye 10 veces. El plasma de los individuos sanos tiene un pH ligeramente alcalino, que se mantiene en un margen estrecho de 7.35 a 7.45. Por el contrario, el pH gástrico puede ser bastante ácido (en el orden de 2.0) y las secreciones pancreáticas suelen ser muy alcalinas (con pH cercano a 8.0). La actividad enzimática y la estructura proteínica con frecuencia son sensibles al pH y en cualquier compartimiento corporal o celular la conservación del pH permite la eficiencia máxima de enzimas y proteínas.

Las moléculas que actúan como donadores de H^+ en las soluciones se consideran ácidas, en tanto que aquellas que tienden a eliminar H^+ de las soluciones se consideran alcalinas. Los ácidos fuertes (p. ej., HCl) o bases fuertes (p. ej., NaOH) se disocian por completo en el agua y por lo tanto pueden cambiar más la concentración de $[H^+]$en solución. En compuestos fisiológicos, la mayor parte de los ácidos o bases se consideran "débiles", es decir, contribuyen con relativamente pocos H^+ o eliminan pocos H^+ de la solución. El pH corporal se estabiliza por la **capacidad amortiguadora** de los líquidos corporales. Un **amortiguador** es una sustancia que tiene la capacidad de enlazar o liberar H^+ en una solución, con lo que se mantiene el pH relativamente constante pese a la adición de cantidades considerables de compuestos ácidos o básicos. Existe un gran número de amortiguadores que actúan en los líquidos biológicos en un momento dado. Todos los compuestos amortiguadores acoplados en una solución homogénea se encuentran en equilibrio con la misma concentración de iones hidrógeno, lo que se conoce como **principio isohídrico**. Una consecuencia de este principio es que al analizar un sistema amortiguador aislado, se puede comprender en gran medida la forma en que se comportan todos los amortiguadores biológicos en ese sistema.

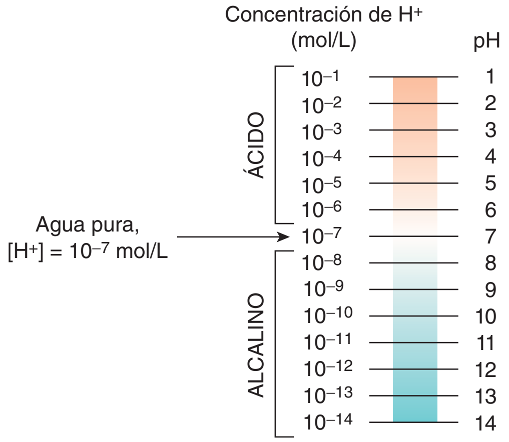


FIGURA 1-2 **Concentración de protones y pH.** Se muestra la concentración relativa de protones (H^+) para las soluciones en comparación con una escala de pH. (Tomada de Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland Science, 2002.)

Cuando se agregan ácidos a una solución, hay disociación de algunos de los componentes ácidos (HA) en su fracción de protón (H^+) y ácido libre (A^-). Esto con frecuencia se escribe como una ecuación:

$$HA \leftrightarrows H^+ + A^-$$

Según la ley de acción de masas, en términos matemáticos se puede definir una relación para la disociación como:

$$K_a = [H^+]\,[A^-]/[HA]$$

donde K_a es una constante y los corchetes representan las concentraciones de los compuestos individuales. En términos sencillos, el producto de la concentración de protones ($[H^+]$) multiplicado por la concentración de ácido libre ($[A^-]$) dividido entre la concentración de ácido no disociado ($[HA]$) es una constante definida (K). Esto puede expresarse de la siguiente manera:

$$[H^+] = K_a\,[HA]/[A^-]$$

Si se añade el logaritmo a cada lado de la ecuación:

$$\log\,[H^+] = \log K_a + \log[HA]/[A^-]$$

Ambos lados de la ecuación se multiplican por –1 con lo que se obtiene:

$$-\log\,[H^+] = -\log K_a + \log[A^-]/[HA]$$

Esto puede escribirse en una forma más convencional que se conoce como **ecuación de Henderson Hasselbach:**

$$pH = pK_a + \log\,[A^-]/[HA]$$

Esta ecuación relativamente simple es de gran importancia. Un aspecto que se puede notar a simple vista es que la capacidad amortiguadora de un ácido débil en particular es mejor cuando su pK_a es igual al pH de la solución, o cuando:

$$[A^-] = [HA],\ pH = pK_a$$

Se pueden aplicar ecuaciones similares a las bases débiles. Un amortiguador importante en el cuerpo es el ácido carbónico, el cual es un ácido débil y que se disocia sólo en parte en H^+ y bicarbonato:

$$H_2CO_3 \leftrightarrows H^+ + HCO_3^-$$

Si se añade H^+ a la solución de ácido carbónico, el equilibrio se inclina hacia la izquierda y la mayor parte del H^+ añadido se elimina de la solución. Si se añade OH^-, se combinan H^+ y OH^- con lo que se elimina H^+ de la solución. Sin embargo, la disminución se contrarresta por una mayor disociación de H_2CO_3 y se minimiza la reducción en la concentración de H^+. Una característica singular del bicarbonato es la relación entre su capacidad amortiguadora y la capacidad de los pulmones para eliminar dióxido de carbono del cuerpo. Otros amortiguadores de importancia biológica incluyen los fosfatos y las proteínas.

DIFUSIÓN

La difusión es el proceso por el cual se expande un gas o una sustancia en una solución, debido al movimiento de sus partículas, para ocupar todo el volumen disponible. Las partículas (moléculas o átomos) de una sustancia disueltas en un solvente se encuentran en movimiento aleatorio continuo. Una partícula tiene la misma posibilidad de desplazarse hacia el interior o al exterior del área en la cual se encuentra en altas concentraciones. No obstante, como hay más partículas en el área de alta concentración, el número total de partículas que se desplazan a áreas de baja concentración es mayor; es decir, existe un **flujo neto** de partículas de soluto de las áreas de alta concentración a las de baja concentración. El tiempo necesario para el equilibrio por medio de difusión es proporcional al cuadrado de la distancia de difusión. La magnitud de la tendencia de difusión de una región a otra es directamente proporcional al área a través de la cual tendrá lugar la difusión y al **gradiente de concentración** o **gradiente químico**, el cual es la diferencia de la concentración de la sustancia que se difunde dividida entre el grosor de la capa a través de la cual ocurre la difusión (**ley de difusión de Fick**). Así,

$$J = -DA\frac{\Delta c}{\Delta x}$$

en donde J es el cociente neto de difusión, D es el coeficiente de difusión, A es el área y $\Delta c/\Delta x$ es el gradiente de concentración. El signo negativo indica la dirección de la difusión. Cuando se considera el movimiento de moléculas de mayor a menor concentración, $\Delta c/\Delta x$ es negativo, así multiplicando por $-DA$ da un valor positivo. Las permeabilidades de los límites a través de la cual ocurre la difusión en el cuerpo varían, pero la difusión es aún una fuerza importante que afecta la distribución de agua y solutos.

ÓSMOSIS

Cuando una sustancia se disuelve en agua, la concentración de moléculas de agua en la solución es inferior a la que se encuentra en el agua pura, porque la adición de soluto ocasiona que dicha solución ocupe un mayor volumen en comparación con el agua sola. Si la solución se coloca en un lado de una membrana que es permeable al agua pero no al soluto, y se coloca un volumen igual de agua del otro lado, las moléculas de agua se difunden hacia un menor gradiente de concentración (químico) a la solución (fig. 1-3). Este proceso se denomina **ósmosis** y consiste en la difusión de moléculas de **solvente** hacia la región en la cual hay concentraciones más elevadas del **soluto** para el cual la membrana es impermeable. Este es un importante factor en los procesos fisiológicos. La tendencia para el desplazamiento de moléculas de solvente a la región con mayor concentración de solutos puede evitarse al aplicar presión a la solución más concentrada. La presión necesaria para evitar la migración de solvente es la **presión osmótica** de la solución.

La presión osmótica (al igual que la disminución de la presión del vapor, la disminución del punto de congelación y la elevación del punto de ebullición) depende del número más que del tipo de partículas en una solución; esto constituye una propiedad coligativa fundamental de las soluciones. En una **solución ideal** la presión osmótica (P) se relaciona con la temperatura y el volumen en la misma forma que la presión de un gas:

$$P = \frac{nRT}{V}$$

donde n es el número de partículas, R es la constante del gas, T es la temperatura absoluta y V es el volumen. Si T se mantiene constante, es claro que la presión osmótica es proporcional al número de partículas en la solución por unidad de volumen. Por esta razón, la concentración de partículas con actividad osmótica suele ser expresada en términos de **osmoles**. Un osmol (osm) equivale al peso molecular en gramos de una sustancia dividida entre el número de partículas en movimiento libre que cada molécula libera a la solución. Para las soluciones biológicas, más a menudo se utilizan los miliosmoles (mosm; 1/1 000 de 1 osm).

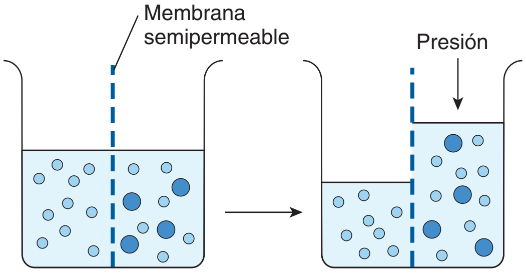


FIGURA 1-3 **Diagrama que representa la ósmosis.** Las moléculas de agua se representan con círculos claros, las moléculas de soluto, con círculos oscuros. En el diagrama del lado izquierdo, se coloca agua en un lado de la membrana permeable a ella, pero no al soluto, y se agrega un volumen igual de solución de soluto en el otro lado. Las moléculas de agua se desplazan siguiendo su gradiente de concentración (químico) hacia la solución y, como se muestra en el diagrama del lado derecho, se incrementa el volumen de la solución. Como lo indica la flecha del lado derecho, la presión osmótica es aquella que debería aplicarse para evitar el desplazamiento de las moléculas de agua.

Si el soluto es un compuesto no ionizante, como la glucosa, la presión osmótica es una función del número de moléculas de glucosa presentes. Si el soluto se ioniza y forma una solución ideal, cada ion es una partícula con actividad osmótica. Por ejemplo, el NaCl podría disociarse en iones de Na^+ y Cl^-, de forma que cada mol en la solución proporcionaría 2 osm. Un mol de Na_2SO_4 se disociaría en Na^+, Na^+ y SO_4^{2-} originando 3 osm. Sin embargo, los líquidos corporales no son soluciones ideales, y aunque la disociación de los electrólitos fuertes suele ser completa, el número de partículas libres que ejercen un efecto osmótico es reducido a causa de las interacciones entre los iones. Por tanto, la capacidad osmótica está determinada más por la concentración eficaz (**actividad**) que por el número de equivalentes de un electrólito en una solución. Esto explica, por ejemplo, que 1 mmol de NaCl por litro en los líquidos corporales contribuya con un poco menos de 2 mosm de partículas con actividad osmótica por litro. Mientras más concentrada sea la solución, mayor será la diferencia para ser una solución ideal.

La concentración osmolal de una sustancia en un líquido se mide por el grado en el cual disminuye el punto de congelación, en donde 1 mol de una solución ideal disminuye el punto de congelación 1.86°C. El número de miliosmoles por litro en una solución equivale a una disminución del punto de congelación dividido entre 0.00186. La **osmolaridad** es el número de osmoles por litro de solución (p. ej., plasma), en tanto que la **osmolalidad** es el número de osmoles por kilogramo de solvente. Por tanto, la osmolaridad se ve afectada por el volumen de diversos solutos en la solución y por la temperatura, en tanto que la osmolalidad no se afecta. Las sustancias con actividad osmótica en el cuerpo se disuelven en agua y la densidad de ésta es de 1, de forma que las concentraciones osmolales pueden expresarse en términos de osmoles por litro (osm/L) de agua. En esta obra, se consideran las concentraciones osmolales más que las osmolares, y la osmolalidad se expresa en términos de miliosmoles por litro (de agua).

Obsérvese que aunque una solución homogénea contenga partículas con actividad osmótica y pueda decirse que tiene presión osmótica, sólo puede ejercer una presión osmótica cuando se encuentra en contacto con otra solución a través de una membrana permeable al solvente pero no al soluto.

CONCENTRACIÓN OSMOLAL DEL PLASMA: TONICIDAD

El punto de congelación del plasma humano normal es en promedio −0.54°C, lo que corresponde a una concentración osmolal en el plasma de 290 mosm/L. Esto equivale a una presión osmótica en comparación con el agua pura de 7.3 atm. Puede esperarse que la osmolalidad sea mayor que esta cifra, porque la suma de todos los equivalentes de cationes y aniones en el plasma es mayor de 300. Esta cifra no es tan alta porque el plasma no es una solución ideal, y las interacciones iónicas reducen el número de partículas libres para ejercer el efecto osmótico. Con excepción de los casos en los que ha habido tiempo insuficiente después de un cambio súbito en la composición para que ocurra el equilibrio, todos los compartimientos hídricos del cuerpo se encuentran en equilibrio osmótico (o muy cerca del mismo). El término **tonicidad** se utiliza para describir la osmolalidad de una solución con respecto al plasma. Las soluciones que tienen la misma osmolalidad que el plasma se denominan **isotónicas**; aquellas con mayor osmolalidad se denominan **hipertónicas** en tanto que aquellas con menores cifras de osmolalidad son **hipotónicas**. Todas las soluciones que al inicio son isoosmóticas con el plasma (es decir, todas aquellas que tienen la misma presión osmótica o depresión del punto de congelamiento que el plasma) permanecerían isotónicas de no ser por el hecho de que algunos solutos se difunden hacia las células y otros se metabolizan. Así, una solución salina al 0.9% permanece isotónica porque no existe desplazamiento neto de partículas con actividad osmótica de la solución hacia las células, y las partículas no se metabolizan. Por otra parte, una solución glucosada al 5% es isotónica al momento en el que se administra por vía intravenosa, pero la glucosa sufre metabolismo, de forma que el efecto neto es la aplicación de una solución hipotónica.

Es importante notar las contribuciones relativas de diversos componentes del plasma a la concentración osmolal total del plasma. De los 290 mosm presentes en cada litro de plasma normal, casi 20 mosm corresponden a Na^+ y aniones acompañantes, sobre todo Cl^- y HCO_3^-. Otros cationes y aniones contribuyen relativamente poco. Aunque la concentración de proteínas plasmáticas es muy alta cuando se expresa en g/L, por lo común contribuyen con menos de 2 mosm/L por sus elevados pesos moleculares. Los principales solutos no electrolíticos del plasma son glucosa y urea, que en condiciones habituales se encuentran en equilibrio con las células. Su participación con la osmolalidad suele ser cercana a 5 mosm/L pero puede ser mucho mayor en estados de hiperglucemia o uremia. La osmolalidad plasmática total es importante para valorar la deshidratación, hidratación excesiva y otras anomalías de líquidos y electrólitos (recuadro clínico 1-1).

RECUADRO CLÍNICO 1-1

Osmolalidad plasmática y enfermedad

A diferencia de las células vegetales, que tienen paredes celulares rígidas, las membranas celulares de animales son flexibles. Por tanto, las células animales se expanden cuando se exponen a un líquido extracelular hipotónico y reducen su tamaño cuando se exponen a líquido extracelular hipertónico. Las células contienen conductos iónicos y bombas que pueden ser activadas por cambios moderados en la osmolalidad; sin embargo pueden ser superadas bajo ciertas situaciones patológicas. La hiperosmolalidad puede causar coma hiperosmolar. Por la participación predominante de los principales solutos y la desviación que tiene el plasma con respecto a una solución ideal, es posible aproximar en términos generales la osmolalidad plasmática con una variante de unos mosm/L al utilizar la siguiente fórmula, en la cual las constantes convierten las unidades clínicas a mmol de soluto por litro:

$$\text{Osmolalidad (mosm/L)} = 2\,[\text{Na}^+]\ (\text{meq/L}) + \\ 0.055\ [\text{glucosa}]\ (\text{mg/100 ml}) + 0.36[\text{BUN}]\ (\text{mg/100 ml})$$

El BUN es el nitrógeno ureico sanguíneo. La fórmula también es útil para detectar concentraciones anormalmente elevadas de otros solutos. Una osmolaridad plasmática observada (medida por disminución del punto de congelación) que excede en gran medida el valor predicho con esta fórmula probablemente indica la presencia de sustancias extrañas como etanol, manitol (en ocasiones administrado para reducir osmóticamente el volumen de las células con edema) o venenos como etilenglicol o metanol (componentes del anticongelante para automóviles).

DIFUSIÓN NO IÓNICA

Algunos ácidos y bases débiles son muy solubles en la membrana celular en su forma no disociada, mientras que no pueden atravesar la membrana en su forma con carga (es decir, en la forma disociada). En consecuencia, si las moléculas de una sustancia no disociada se difunden de uno a otro lado de la membrana y después se disocian, hay un movimiento neto apreciable de la sustancia no disociada de un lado de la membrana al otro. Este fenómeno se conoce como **difusión no iónica**.

EFECTO DE DONNAN

Cuando un ion en un lado de la membrana no se puede difundir a través de la misma, la distribución de otros iones para los cuales la membrana es permeable se ve afectada en una forma predecible. Por ejemplo, la carga negativa de un anión no difusible dificulta la difusión de cationes difusibles y favorece la difusión de aniones difusibles. Considérese la siguiente situación,

$$\begin{array}{c|c} \multicolumn{1}{c}{\underline{\mathrm{X}}} & \multicolumn{1}{c}{\underline{\mathrm{Y}}} \\ \multicolumn{2}{c}{\mathrm{m}} \\ \mathrm{K}^+ & \mathrm{K}^+ \\ \mathrm{Cl}^- & \mathrm{Cl}^- \\ \mathrm{Prot}^- & \end{array}$$

en la cual la membrana (m) entre los compartimientos X y Y es impermeable a las proteínas con carga ($Prot^-$) pero es permeable a K^+ y Cl^-. Asumiendo que la concentración de aniones y cationes a ambos lados de la membrana sea igual al inicio. Cl^- se difunde siguiendo su gradiente de concentración de Y a X, en tanto que K^+ se desplaza con el Cl^- de carga negativa porque posee la carga opuesta. Por tanto

$$[K^+_x] > [K^+_y]$$

Además,

$$[K^+_x] + [Cl^-_x] + [Prot^-_x] > [K^+_y] + [Cl^-_y]$$

esto es, se encuentran más partículas con actividad osmótica en el lado X que en el lado Y.

Donnan y Gibbs mostraron que en presencia de un ion no difusible, los iones difusibles se distribuyen de forma tal que el equilibrio entre sus concentraciones sea igual:

$$\frac{[K^+_x]}{[K^+_y]} = \frac{[Cl^-_y]}{[Cl^-_x]}$$

Despejando,

$$[K^+_x] + [Cl^-_x] = [K^+_y] + [Cl^-_y]$$

Esto se conoce como **ecuación de Gibbs-Donnan**, la cual se aplica para cualquier par de cationes y aniones de la misma valencia.

El efecto de Donnan sobre la distribución de iones tiene tres efectos en el cuerpo que se mencionan a continuación y se revisan más adelante. En primer lugar, por la presencia de proteínas con carga ($Prot^-$) en las células, hay más partículas con actividad osmótica en las células que en el líquido intersticial, y como las células animales tienen paredes celulares flexibles, la ósmosis podría favorecer su hinchazón y eventual ruptura si no fuera porque la **Na, K ATPasa** bombea iones de vuelta hacia el exterior de la célula. De esta manera, el volumen y la presión normal de la célula dependen de la Na, K ATPasa. En segundo lugar, como en condiciones de equilibrio la distribución de los iones que pasan a través de la membrana (m en el ejemplo utilizado) es asimétrica, existe una diferencia eléctrica a ambos lados de la membrana cuya magnitud puede determinarse por medio de la **ecuación de Nernst**. En el ejemplo mostrado, el lado X tendrá carga negativa con respecto al lado Y. Las cargas se alinean a lo largo de la membrana, con el gradiente de concentración para Cl^- exactamente equilibrado por el gradiente eléctrico dirigido de manera opuesta y lo mismo ocurre para el K^+. En tercer lugar, como hay más proteínas en el plasma que en el líquido intersticial, hay un efecto de Donnan sobre el desplazamiento de iones a través de la pared capilar.

FUERZAS QUE ACTÚAN SOBRE LOS IONES

Las fuerzas que actúan a través de la membrana celular sobre cada ion pueden analizarse por medios matemáticos. Los iones cloruro (Cl^-) están presentes en mayores concentraciones en el líquido extracelular que en el interior de la célula, y tienden a difundirse siguiendo su **gradiente de concentración** hacia el interior de la célula. El interior de la célula es negativo con respecto al exterior, y los iones cloruro son desplazados hacia fuera de las células siguiendo su **gradiente eléctrico**. Se alcanza un estado de equilibrio entre la entrada y la salida de Cl^-. Se denomina **potencial de equilibrio** al potencial de membrana en el cual existe este equilibrio. Su magnitud puede calcularse con la ecuación de Nernst en la siguiente forma:

$$E_{Cl} = \frac{RT}{FZ_{Cl}} \ln \frac{[Cl_o^-]}{[Cl_i^-]}$$

en donde

E_{Cl} = potencial de equilibrio para Cl^-

R = constante de gas

T = temperatura absoluta

F = faradio (número de culombios por mol de carga)

Z_{Cl} = valencia de Cl^- (−1)

$[Cl_o^-]$ = concentración de Cl^- fuera de la célula

$[Cl_i^-]$ = concentración de Cl^- en el interior de la célula

La conversión del logaritmo natural al logaritmo de base 10 y la sustitución de algunas de las constantes con valores numéricos da origen a la siguiente ecuación:

$$E_{Cl} = 61.5 \log \frac{[Cl_i^-]}{[Cl_o^-]} \text{ a } 37°C$$

Nótese que al convertir a la expresión simplificada el cociente de la concentración se invirtió porque se eliminó la valencia −1 de Cl^- de la expresión.

El potencial de equilibrio para Cl^- (E_{Cl}), calculado a partir de los valores estándar que se presentan en el cuadro 1-1, es de −70 mV, un valor idéntico al potencial de membrana medido en reposo (−70 mV). Por tanto, no se necesitan fuerzas adicionales a las representadas por los gradientes químico y eléctrico para explicar la distribución de Cl^- a través de la membrana.

Puede calcularse un potencial de equilibrio similar para K^+ (E_K):

$$E_K = \frac{RT}{FZ_K} \ln \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} = 61.5 \log \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} \text{ a } 37°C$$

donde

E_K = potencial de equilibrio para K^+

Z_K = valencia de K^+ (+1)

$[K_o^+]$ = concentración de K^+ fuera de la célula

$[K_i^+]$ = concentración de K^+ en el interior de la célula

R, T y F igual que en la ecuación anterior

En este caso, el gradiente de concentración se dirige hacia afuera y el gradiente eléctrico hacia el interior de la célula. En las neuronas motoras espinales de los mamíferos, el E_K es de −90 mV (cuadro 1-1). Como el potencial de membrana en reposo es −70 mV, hay más de K^+ en las neuronas de lo que puede explicarse por los gradientes eléctricos y químicos.

La situación para el Na^+ es muy diferente a la del K^+ y el Cl^-. La dirección del gradiente químico de Na^+ es hacia el interior de la célula, el área donde se encuentra en menor concentración, y el gradiente eléctrico sigue la misma dirección. El valor de E_{Na} es de +60 mV (cuadro 1-1). Debido a que E_K y E_{Na} no son iguales

CUADRO 1-1 Concentración de algunos iones en el interior y en el exterior de neuronas motoras espinales de mamíferos

	Concentración (mmol/L de H_2O)		
Ion	Interior de la célula	Exterior de la célula	Potencial de equilibrio (mV)
NA^+	15.0	150.0	+60
K^+	150.0	5.5	–90
Cl^-	9.0	125.0	–70

Potencial de membrana en reposo = –70 mV.

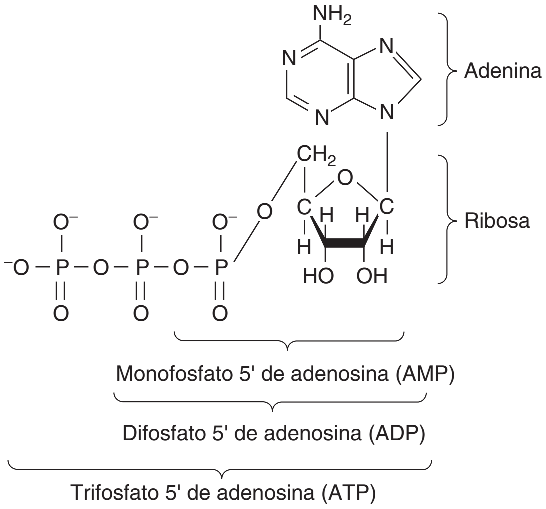

NH2
N
N
N
N
Adenina
CH2
O
O
C
C
H
H
H
H
HO
OH
Ribosa
O–
O–
O–
–O – P – O – P – O – P
O
O
O
Monofosfato 5' de adenosina (AMP)
Difosfato 5' de adenosina (ADP)
Trifosfato 5' de adenosina (ATP)

FIGURA 1-4 Derivados de adenosina ricos en energía. El trifosfato de adenosina se degrada hasta su base de purina y carbohidrato (lado derecho) y en sus derivados de fosfato ricos en energía (en la parte inferior). (Reproducida con autorización de Murray RK et al: Harper's Biochemistry, 26th ed. McGraw–Hill, 2003.)

al potencial de membrana, se esperaría que la célula gradualmente ganara Na^+ y perdiera K^+ si solamente las fuerzas químicas y eléctricas actuaran a través de la membrana. Sin embargo, la concentración intracelular de Na^+ y K^+ permanece constante por la acción de la Na, K ATPasa que transporta en forma activa Na^+ hacia el exterior de la célula y K^+ hacia el interior de la misma (en contra de su respectivo gradiente electroquímico).

ORIGEN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA

La distribución de iones a través de la membrana celular y la naturaleza de esta membrana explican el potencial de membrana. El gradiente de concentración para el K^+ facilita su desplazamiento hacia afuera de la célula a través de los conductos de K^+, pero su gradiente eléctrico sigue la dirección opuesta (hacia el interior de la célula). En consecuencia, se alcanza un equilibrio en el cual la tendencia del K^+ para desplazarse al exterior de la célula se equilibra por su tendencia a desplazarse al interior de la misma, y en dicho equilibrio hay un ligero exceso de cationes fuera de la célula y de aniones en el interior. Esta situación se mantiene por la acción de la Na, K ATPasa, que utiliza la energía obtenida del ATP para bombear K^+ de regreso al interior de la célula y mantiene la concentración intracelular de Na^+ baja. La Na, K ATPasa desplaza tres moléculas de Na^+ fuera de la célula por cada dos de K^+ que entran, y por tanto también contribuye al potencial de membrana, lo que se conoce como bomba **electrógena**. Cabe resaltar que el número de iones que participan en el potencial de membrana es una fracción mínima del número total presente y que las concentraciones totales de iones positivos y negativos son iguales en cualquier sitio, excepto a lo largo de la membrana.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

TRANSFERENCIA DE ENERGÍA

La energía se almacena en enlaces entre los residuos de ácido fosfórico y ciertos compuestos orgánicos. Debido a que la energía de formación de enlaces en algunos de estos fosfatos es particularmente elevada, se liberan cantidades de energía relativamente grandes (10 a 12 kcal/mol) cuando se hidroliza el enlace. Los compuestos que contienen dichas uniones se denominan **compuestos de fosfato de alta energía**. No todos los fosfatos orgánicos son de alta energía. Muchos, por ejemplo el de la glucosa-6-fosfato son enlaces de baja energía cuya hidrólisis produce 2 a 3 kcal/mol. Algunos de los intermediarios formados en el metabolismo de carbohidratos son fosfatos de alta energía, pero el compuesto de fosfatos de alta energía más importante es el **trifosfato de adenosina** (**ATP**). Esta molécula ubicua (fig. 1-4) es el almacén energético del cuerpo. Con su hidrólisis a difosfato de adenosina (ATP) libera energía directamente a procesos tales como la contracción muscular, el transporte activo y la síntesis de muchos compuestos químicos. La pérdida de otro fosfato para formar monofosfato de adenosina (AMP) libera más energía.

Otro grupo de compuestos de alta energía son los tioésteres, derivados acílicos de mercaptanos. La **coenzima A** (**CoA**) es un mercaptano ampliamente distribuido que contiene adenina, ribosa, ácido pantoténico y tioetanolamina (fig. 1-5). La CoA reducida (que suele abreviarse HS–CoA) reacciona con grupos acilo (R–CO–) para dar origen a derivados R–CO–S–CoA. Uno de los principales ejemplos es la reacción de HS–CoA con el ácido acético para formar acetilcoenzima A (acetil-CoA), un compuesto de importancia fundamental en el metabolismo intermedio. La acetilcoenzima A contiene cantidades de energía mucho mayores que el ácido acético, y por tanto se combina fácilmente con sustancias en reacciones que de otra forma necesitarían energía externa.Por lo tanto, a menudo se conoce a la acetil-CoA como "acetato activo". Desde el punto de vista energético, la formación de 1 mol de cualquier compuesto con acil-CoA equivale a la formación de 1 mol de ATP.

OXIDACIÓN BIOLÓGICA

La **oxidación** es la combinación de una sustancia con O_2, o la pérdida de hidrógeno, o bien de electrones. El proceso inverso se denomina **reducción**. Las reacciones de oxidación biológica son catalizadas por enzimas específicas. Los cofactores (iones simples) o las coenzimas (sustancias orgánicas no

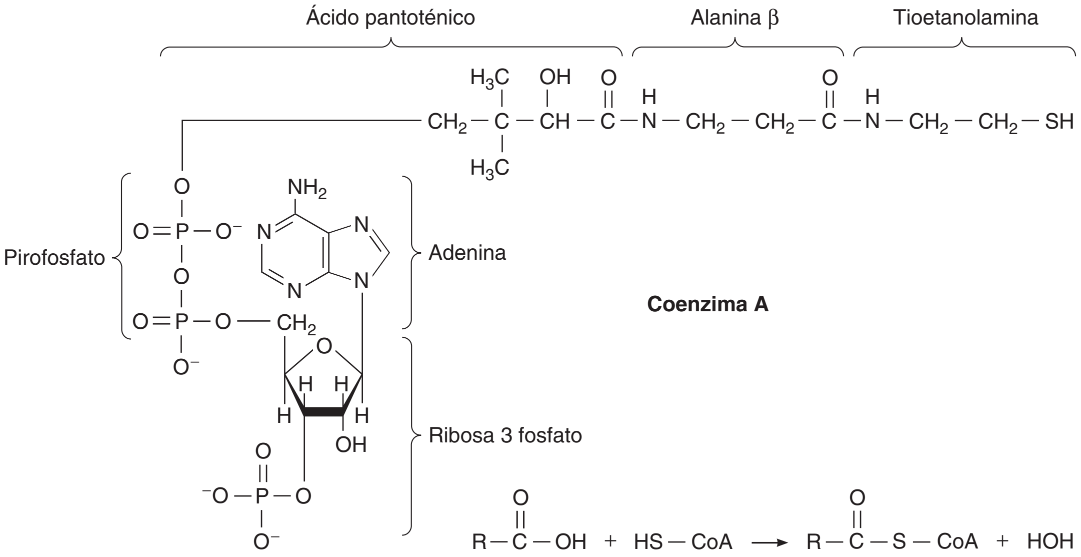


FIGURA 1-5 **Coenzima A (CoA) y sus derivados. Lado izquierdo:** fórmula de la coenzima A reducida (HS-CoA) con sus componentes resaltados. **Lado derecho:** fórmula para la reacción de CoA con compuestos de importancia biológica para formar tioésteres. R, resto de la molécula.

proteínicas) son sustancias accesorias que suelen actuar como transportadores para los productos de la reacción. A diferencia de las enzimas, las coenzimas pueden catalizar diversas reacciones.

Varias coenzimas actúan como aceptores de hidrógeno. Una forma común de oxidación biológica es la eliminación de hidrógeno de los grupos R–OH, dando origen a R=O. En dichas reacciones de deshidrogenización, el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y el fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina ($NADP^+$) captan hidrógeno, dando origen a dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina (NADH) y fosfato dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina (NADPH) (fig. 1-6). El hidrógeno se transfiere entonces al sistema de flavoproteína-citocromo, reoxidando al NAD^+ y al $NADP^+$. El dinucleótido de flavina y adenina (FAD) se forma cuando se fosforila la riboflavina formando mononucleótido de flavina (FMN), el cual más tarde se combina con AMP dando origen al dinucleótido. FAD puede aceptar hidrógenos en una forma similar dando origen a sus derivados hidrogenados (FADH) y dihidrogenados ($FADH_2$).

El sistema de flavoproteína-citocromo es una cadena de enzimas que transfiere moléculas de hidrógeno al oxígeno, con lo cual se produce agua. Este proceso ocurre en la mitocondria. Cada enzima en la cadena es sometida a reducción y más tarde se reoxidan conforme el hidrógeno es transferido a lo largo de la cadena. Cada una de las enzimas es una proteína con un grupo no proteínico

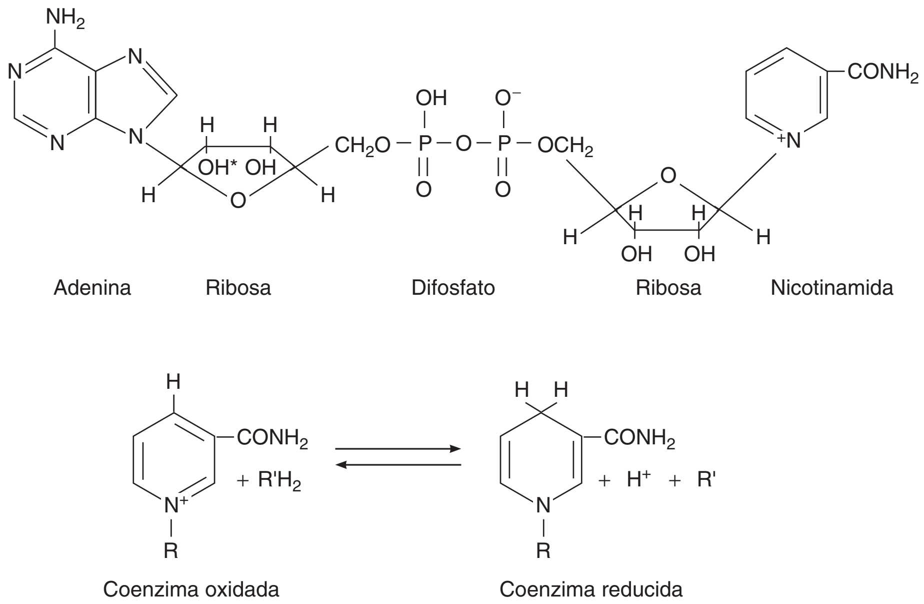


FIGURA 1-6 **Estructura de las moléculas importantes en las reacciones de oxidación y reducción para producir energía. Arriba:** fórmula del dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD^+). El fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina ($NADP^+$) tiene un grupo fosfato adicional que se ubica en el sitio marcado con el asterisco. **Abajo:** reacción por la cual NAD^+ y $NADP^+$ se reducen para formar NADH y NADPH. R, resto de la molécula; R', donador de hidrógeno.

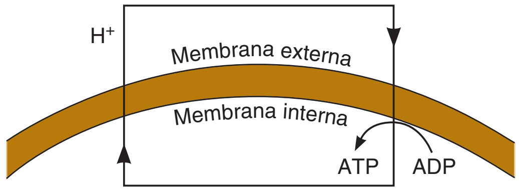


FIGURA 1-7 Diagrama simplificado de transporte de protones a través de las láminas interna y externa de la membrana mitocondrial interna. El sistema de transporte de electrones (sistema de flavoproteína-citocromo) ayuda a crear el desplazamiento de H^+ desde la lámina interna a la lámina externa. El regreso de los protones siguiendo su gradiente de concentración produce ATP.

unido. La enzima final en la cadena es la oxidasa de citocromo c, que transfiere hidrógenos al O_2 formando H_2O. Contiene dos átomos de Fe y tres de Cu y tiene 13 subunidades.

El proceso principal por el cual se forma ATP en el cuerpo es la **fosforilación oxidativa**. Este proceso utiliza la energía proveniente del gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial para producir enlaces de alta energía de ATP y se resume en la figura 1-7. Noventa por ciento del consumo de oxígeno en estado basal es mitocondrial, 80% del cual se acopla a la síntesis de ATP. Casi 27% del ATP se emplea en la síntesis de proteínas, y 24% lo utiliza la Na, K ATPasa, 9% se gasta en la gluconeogénesis, 6% lo usa la Ca^{2+} ATPasa, 5% la ATPasa de miosina y 3% se emplea en la síntesis de urea.

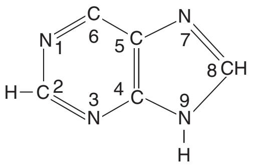
BLOQUES MOLECULARES FUNDAMENTALES

NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Los **nucleósidos** contienen un carbohidrato unido a una base con nitrógeno. Las bases de importancia fisiológica, **purinas** y **pirimidinas** tienen estructuras anulares (fig. 1-8). Estas estructuras se unen a la ribosa o a la 2-desoxirribosa para completar el nucleósido. Cuando se añade un fosfato inorgánico al nucleósido se forma un **nucleótido**. Los nucleósidos y nucleótidos forman la estructura básica para el RNA y el DNA, así como para diversas coenzimas y moléculas reguladoras (p. ej., NAD^+, $NADP^+$ y ATP) de importancia fisiológica (cuadro 1-2). Los ácidos nucleicos de la dieta se digieren y se absorben las purinas y pirimidinas que contienen, pero la mayor parte de las purinas y pirimidinas se sintetiza a partir de aminoácidos, sobre todo en el hígado. Después se sintetizan los nucleótidos, RNA y DNA. El RNA se encuentra en equilibrio dinámico con el conjunto de aminoácidos, pero el DNA, una vez formado, es estable desde el punto de vista metabólico durante toda la vida. Las purinas y pirimidinas liberadas por la degradación de nucleótidos pueden reutilizarse o catabolizarse. Pequeñas cantidades se excretan sin cambios en la orina.

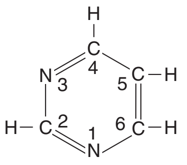
Las pirimidinas son catabolizadas a **aminoácidos** β, alanina β y aminoisobutirato β. Estos aminoácidos tienen su grupo amino en el carbón β, antes que el carbón α típico de los aminoácidos con actividad fisiológica. El aminoisobutirato β es un producto de la degradación de la timina, y puede emplearse como medida del recambio de DNA. Los aminoácidos β se degradan hasta CO_2 y NH_3.

El ácido úrico se forma por el catabolismo de las purinas y por síntesis directa a partir de pirofosfato de 5-fosforribosil (5-PRPP) y glutamina (fig. 1-9). En los humanos, el ácido úrico se excreta a través de la orina, pero en otros mamíferos el ácido úrico sufre oxidación adicional a alantoína antes de su excreción. La concentración normal de ácido úrico en los humanos es de casi 4 mg/100 ml (0.24 mmol/L). En el riñón, el ácido úrico se filtra, reabsorbe y secreta. En condiciones normales, 98% del ácido úrico filtrado se reabsorbe y el restante 2% constituye casi 20% de la cantidad total excretada. El restante 80% proviene de secreción tubular. La excreción de ácido úrico con un régimen alimentario sin purinas es de casi 0.5 g/24 h y en el caso de una dieta regular es de 1 g/24 h. El exceso de ácido úrico en sangre u orina es característico de la gota (recuadro clínico 1-2).



Adenina:	6-amino purina
Guanina:	1-amino-6-oxipurina
Hipoxantina:	6-oxipurina
Xantina:	2,6-dioxipurina

Núcleo de purina



Citosina:	4-amino-2-oxipirimidina
Uracilo:	2,4-dioxipirimidina
Timina:	5-metil-2,4-dioxipirimidina

Núcleo de pirimidina

FIGURA 1-8 Principales purinas y pirimidinas de importancia fisiológica. Las estructuras básicas de la purina y pirimidinas se muestran cerca de las moléculas representativas de cada grupo. Las oxipurinas y oxipirimidinas pueden formar derivados enólicos (hidroxipurinas e hidroxipirimidinas) por la migración de hidrógeno a los sustitutos de oxígeno.

CUADRO 1-2 Compuestos que contienen purinas y pirimidinas

Tipo de compuesto	Componentes
Nucleósido	Purina o pirimidinas más ribosa o 2-desoxirribosa
Nucleótido (mononucleótido)	Nucleósido más residuos de ácido fosfórico
Ácido nucleico	Muchos nucleótidos que forman una estructura de doble hélice de dos cadenas de polinucleótidos
Nucleoproteínas	Ácido nucleico más una o más proteínas básicas simples
Contiene ribosa	Ácido ribonucleico (RNA)
Contiene 2-desoxirribosa	Ácido desoxirribonucleico (DNA)

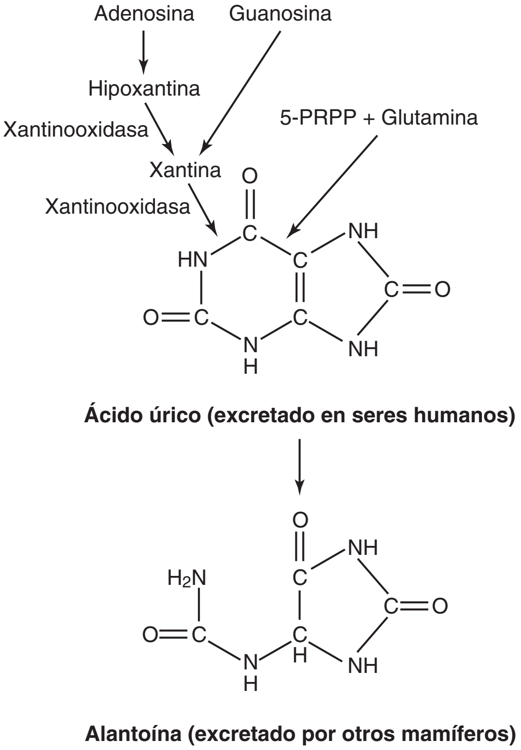


FIGURA 1-9 **Síntesis y degradación de ácido úrico.** La adenosina se convierte en hipoxantina, que a su vez es convertida a xantina y esta última es convertida a ácido úrico. Las últimas dos reacciones son catalizadas por la xantinooxidasa. La guanosina se convierte directamente en xantina, en tanto que 5-PRPP y glutamina se convierten en ácido úrico. En algunos mamíferos ocurre una oxidación adicional del ácido úrico para formar alantoína.

RECUADRO CLÍNICO 1-2

Gota

La gota es una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de artritis, depósitos de urato en articulaciones, riñones y otros tejidos y elevación de las concentraciones de ácido úrico en sangre y orina. La articulación que está afectada con más frecuencia al principio es la primera articulación metacarpofalángica. Hay dos formas de gota “primaria”. En la primera, se incrementa la producción de ácido úrico por diversas anomalías enzimáticas. En la otra, hay un déficit selectivo en el transporte tubular renal de ácido úrico. En la gota “secundaria”, las concentraciones de ácido úrico en los líquidos corporales se incrementan como consecuencia de disminución de la excreción o incremento en la producción por algún otro proceso patológico. Por ejemplo, hay disminución de la excreción en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos y en aquellos con enfermedad renal. La producción se incrementa en casos de leucemia y neumonía por el incremento de la destrucción de leucocitos ricos en ácido úrico.

El tratamiento de la gota se dirige al alivio de la artritis aguda con fármacos como la colchicina o antiinflamatorios no esteroideos y a la reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre. La colchicina no afecta el metabolismo de ácido úrico, y al parecer alivia los ataques de gota al inhibir la fagocitosis de cristales de ácido úrico por los leucocitos, un proceso que en cierta forma produce los síntomas articulares. La fenilbutazona y el probenecid inhiben la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales. El alopurinol inhibe directamente a la oxidasa de xantina en la vía de degradación de las purinas, y es uno de los fármacos utilizados para disminuir la producción de ácido úrico.

DNA

El ácido desoxirribonucleico (DNA) se encuentra en bacterias, en el núcleo de células eucariotas y en las mitocondrias. Está formado por dos cadenas de nucleótidos extremadamente largas que contienen las bases adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C) (fig. 1-10). Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre las bases, con la unión de la adenina con la timina y la guanina con la citosina. Esta asociación estable forma una estructura helicoidal doble (fig. 1-11). La estructura helicoidal doble del DNA se compacta en la célula por la asociación con **histonas** y se compacta aún más en los **cromosomas**. Una célula diploide humana contiene 46 cromosomas.

La unidad fundamental del DNA es un **gen**, el cual puede definirse como la secuencia de nucleótidos de DNA que contiene la información para la producción de una secuencia ordenada de aminoácidos para dar origen a una cadena polipeptídica. Las proteínas codificadas por un gen único pueden dividirse más tarde en varias proteínas con actividad fisiológica diferente. Se está acumulando información a tasas aceleradas con respecto a la estructura de los genes y de su regulación. La estructura básica de un gen eucariota típico se muestra en forma esquemática en la figura 1-12. Está constituido por una tira de DNA que incluye regiones codificadoras y no codificadoras. En las células eucariotas, a diferencia de las procariotas, las porciones de genes que dictan la formación de proteínas por lo general se fraccionan en varios segmentos (**exones**) separados por los segmentos que no se traducen (**intrones**). Cerca del sitio de inicio de la transcripción del gen existe un **promotor**, que es el sitio en el cual se unen la polimerasa de RNA y sus cofactores. A menudo incluyen la secuencia de timidina-adenina-timidina-adenina (TATA) lo que da origen a la **secuencia TATA**, la cual asegura que la transcripción inicia en el punto apropiado. Más lejos, en la región 5' se encuentran los **elementos reguladores** que incluyen secuencias favorecedoras e inhibidoras. Se estima que cada gen tiene en promedio cinco sitios reguladores. Las secuencias reguladoras en ocasiones se encuentran también en la región del extremo 3'.

Ocurre **mutación del gen** cuando la secuencia de bases en el DNA se altera de su secuencia original. Dicha alteración puede afectar la estructura proteínica y transmitirse a las células hijas después de la división celular. Las **mutaciones puntuales** son sustituciones de una sola base. Diversas modificaciones químicas (p. ej., alquilación, intercalación de compuestos, o radiación ionizante) pueden conducir a cambios en las secuencias de DNA y a mutaciones. Se denomina **genoma** al grupo de genes dentro de la expresión completa del DNA en un organismo. Una indicación de la complejidad del DNA es el tamaño del genoma haploide humano (la información genética total); está constituido por 3×10^9 pares de bases que pueden codificar casi 30 000 genes. La información genética es el plano con las características heredables de una célula

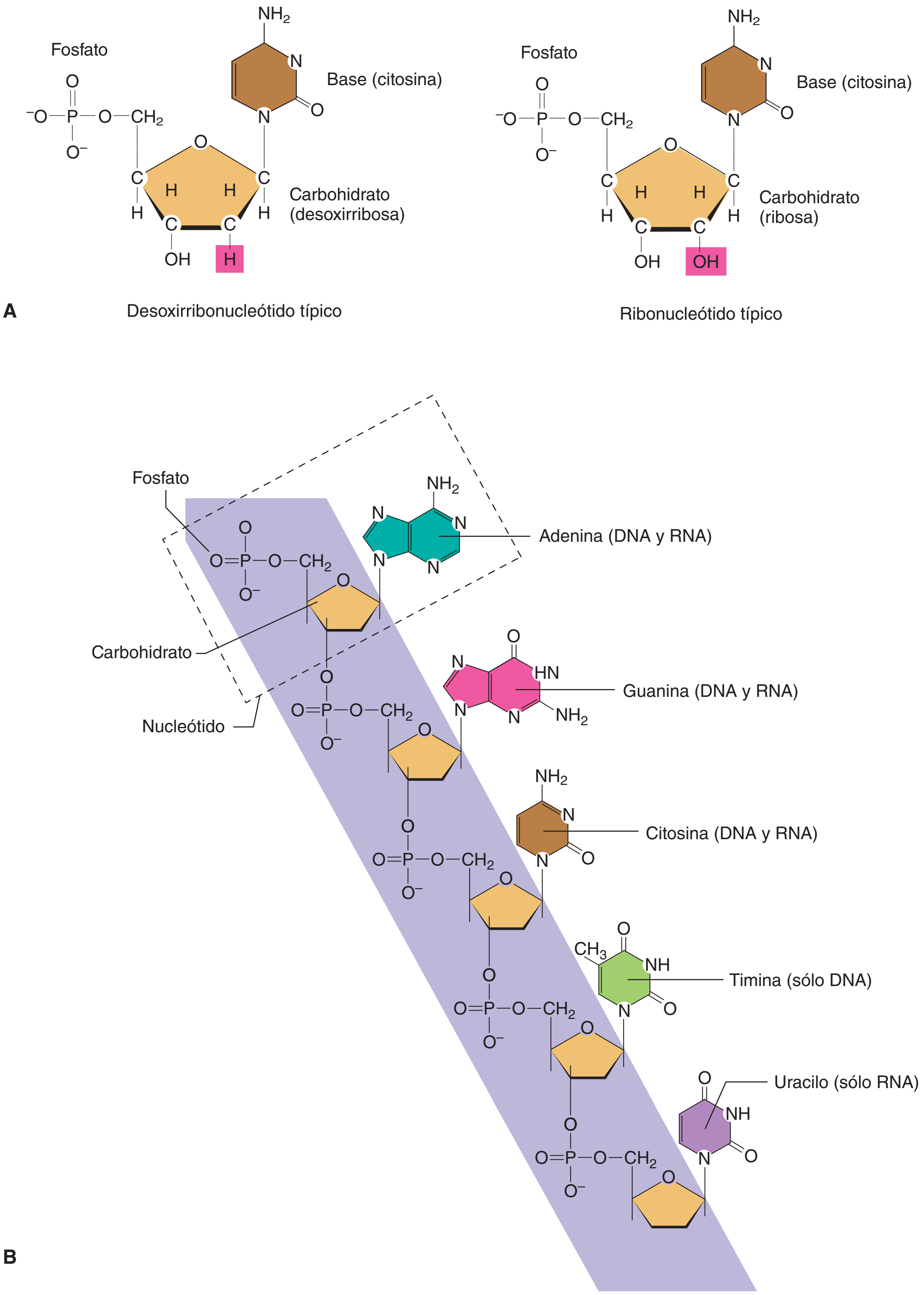

Fosfato
NH_2
N
Base (citosina)
O
$^-O-P-O-CH_2$
O^-
N
O
C
H
H
C
Carbohidrato
(desoxirribosa)
H
H
C
C
OH
H
A
Desoxirribonucleótido típico
Fosfato
NH_2
N
Base (citosina)
O
$^-O-P-O-CH_2$
O^-
N
O
C
H
H
C
Carbohidrato
(ribosa)
H
H
C
C
OH
OH
Ribonucleótido típico
Fosfato
NH_2
N
N
Adenina (DNA y RNA)
$O=P-O-CH_2$
O^-
N
N
O
Carbohidrato
O
N
HN
Guanina (DNA y RNA)
Nucleótido
$O=P-O-CH_2$
N
N
NH_2
O^-
NH_2
N
Citosina (DNA y RNA)
O
$O=P-O-CH_2$
N
O
O^-
O
CH_3
NH
Timina (sólo DNA)
O
$O=P-O-CH_2$
N
O
O^-
O
Uracilo (sólo RNA)
O
NH
$O=P-O-CH_2$
N
O
O^-
O
B

FIGURA 1-10 **Estructura básica de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. A)** En el lado izquierdo, se muestra el nucleótido citosina con desoxirribosa y en el lado derecho, con ribosa como su carbohidrato principal. **B)** Las bases purina, adenina y guanina, se unen una con otra o con pirimidinas como citosina, timina o uracilo a través de un esqueleto de fosfodiéster entre los radicales 2′-desoxirribosilo unidos a bases nucleicas por enlaces N-glucosídicos. Nótese que los esqueletos tienen polaridad (es decir, dirección 5′ y 3′). La timina se encuentra sólo en el DNA, en tanto que en el RNA se encuentra el uracilo.

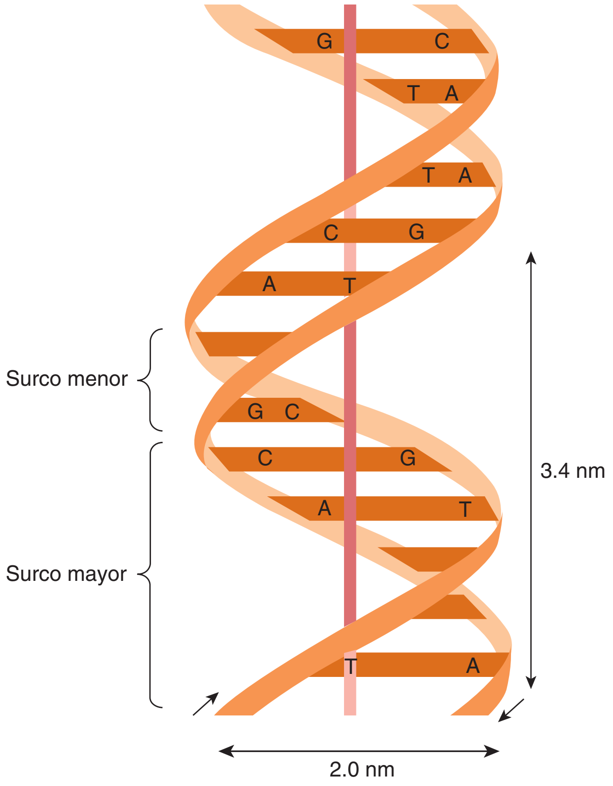


FIGURA 1-11 **Estructura bicatenaria del DNA.** La estructura compacta tiene casi 2.0 nm de grosor y 3.4 nm entre cada vuelta completa de la hélice que contiene los surcos mayor y menor. Se mantiene la estructura de doble hélice por la formación de puentes de hidrógeno entre las purinas y pirimidinas a través de las tiras individuales de DNA. La adenina (A) se une a la timina (T) y la citosina (C) se une a la guanina (G). (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry*, 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

a su descendencia. Las proteínas formadas a partir del plano del DNA incluyen toda las enzimas, que a su vez controlan el metabolismo celular.

Cada célula somática con núcleo contiene el mensaje genético completo, pese a que existe una gran diferenciación y especialización en las funciones de los diversos tipos de células adultas. Sólo pequeñas partes del mensaje genético se transcriben normalmente. Así, la información genética por lo general se mantiene reprimida. No obstante, los genes se ven sujetos a control espacial y temporal. En primer lugar, bajo condiciones fisiológicas, la doble hélice requiere una interacción muy regulada de las proteínas para descubrir la información genética para la **replicación, transcripción** o ambos.

REPLICACIÓN: MITOSIS Y MEIOSIS

Al momento de cada división de las células somáticas (**mitosis**), se separan las dos cadenas de DNA, cada una actúa como plantilla para la síntesis de una nueva cadena complementaria. La polimerasa de DNA cataliza esta reacción. Cada una de estas dobles hélices formadas de esta manera van a cada una de las células hija, de forma que la cantidad de DNA en cada célula hija es la misma que se encontraba en la célula original. El ciclo vital de las células que inicia después de la mitosis está altamente regulado y se conoce como **ciclo celular** (fig. 1-13). La fase G_1 (o Gap 1) representa un periodo de crecimiento celular y divide el final de la mitosis de la fase de síntesis de DNA (fase S). Después de la síntesis de DNA, la célula entra en otro periodo de crecimiento, la fase G_2 (o Gap 2). La finalización de esta etapa se caracteriza por condensación cromosómica y el inicio de la mitosis (etapa M).

En las células germinativas ocurre división con reducción (**miosis**) durante la maduración. El resultado neto es que cada uno del par de cromosomas termina en cada una de las células germinativas maduras; en consecuencia, cada una de estas células contiene la mitad del material cromosómico que se encuentra en la célula somática. Por tanto, cuando un espermatozoide se une con un óvulo, el cigoto resultante tiene el complemento de DNA completo, la mitad del cual proviene del padre y la otra mitad de la madre. El término “ploidía” en ocasiones se emplea para referirse al número de cromosomas en las células. Las células diploides normales en reposo son **euploides** y se transforman en **tetraploides** justo antes de la división. La **aneuploidía** es una situación en la cual una célula contiene otra cifra diferente al número de cromosomas haploide o un múltiplo exacto del mismo, y este trastorno es común en las células cancerosas.

RNA

Las tiras de DNA de doble hélice no se replican a sí mismas, sino que actúan como plantillas para ser ocupadas por bases complementarias para la formación de **ácido ribonucleico (RNA)** en el núcleo. El RNA difiere del DNA porque es una molécula monocatenaria, tiene **uracilo** en lugar de timina y su fracción de carbohidrato es ribosa en lugar de 2-desoxirribosa (fig. 1-13). La producción de RNA a partir de DNA se denomina **transcripción**. La transcripción puede conducir a la formación de varios tipos de RNA lo que incluye: **RNA mensajero (mRNA)**, **RNA de transferencia (tRNA)**, **RNA ribosomal (rRNA)**, y otros tipos de RNA. La transcripción es catalizada por varias formas de **polimerasa de RNA**.

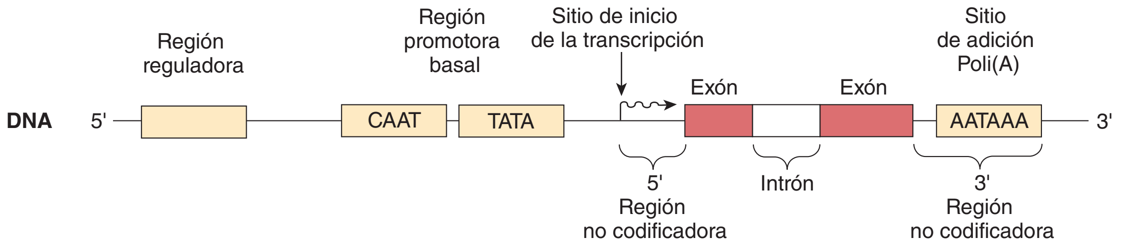


FIGURA 1-12 **Diagrama de los componentes de un gen eucariota típico**. La región que produce los intrones y exones está delimitada por regiones no codificadoras. La región 5′ posee tramos de DNA que interactúan con las proteínas para facilitar o inhibir la transcripción. La región 3′ contiene un sitio de adición poli(A). (Modificada de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry*, 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

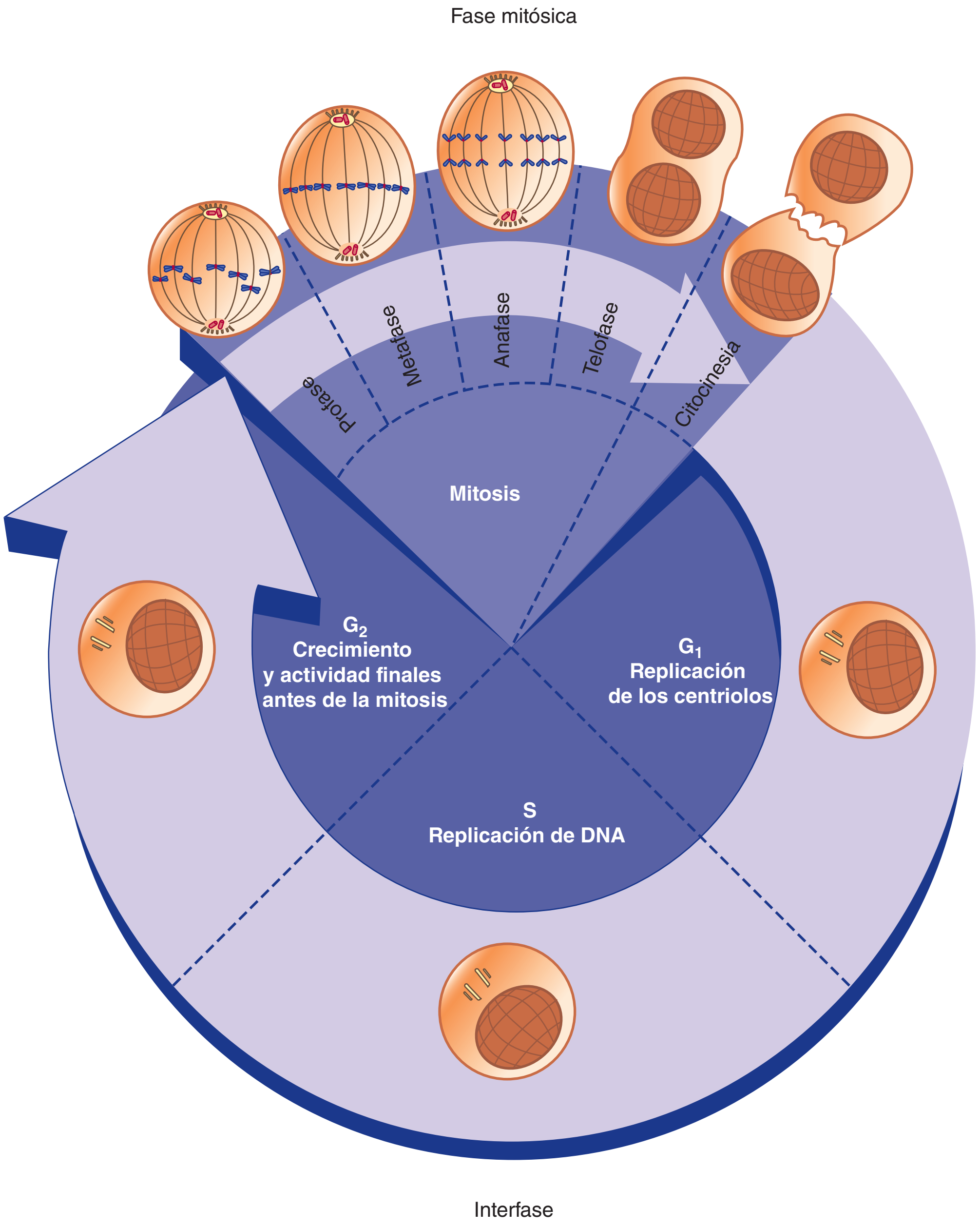


FIGURA 1-13 **Secuencia de eventos durante el ciclo celular.** Inmediatamente después de la mitosis (M) la célula entra en una fase de inactividad (G1) antes de la fase de síntesis de DNA (S), una segunda fase de inactividad (G2) y de vuelta a la mitosis. En conjunto, las fases G1, S y G2 se denominan interfase (I).

En la figura 1-14 se muestra la transcripción típica de un mRNA. Cuando está activado en forma apropiada, la transcripción del gen en el pre-mRNA inicia en el **sitio caperuza** (**sitio cap**) y termina casi 20 bases después de la secuencia AATAAA. La transcripción de RNA está cubierta en el núcleo por la adición de trifosfato de 7-metilguanosina al extremo 5'; esta cubierta es necesaria para la unión apropiada al ribosoma. Se añaden casi 100 bases de **cola de poli(A)** al segmento no traducido en el extremo 3' para ayudar a mantener la estabilidad del mRNA. El pre-mRNA formado por la cubierta y la adición de la cola de poli(A) es procesado por eliminación de los intrones y una vez que se ha completado la modificación postranscripcional, el mRNA maduro se desplaza al citoplasma. La modificación postranscripcional del pre-mRNA es un proceso regulado en el cual puede ocurrir empalme diferencial para formar más de un mRNA a partir de un pre-mRNA. Los intrones de algunos genes son eliminados por los **empalmosomas**, unidades complejas constituidas por proteínas y fragmentos pequeños de RNA. Otros intrones son eliminados por **autoempalme** por el RNA que contienen. A causa de los intrones y del empalme, puede formarse más de un mRNA a partir del mismo gen.

La mayor parte de las formas de RNA en la célula participa en la **traducción** o síntesis de proteínas. En la figura 1-15 se muestra un esquema sencillo de la transición de la transcripción a la traducción. En el citoplasma, los ribosomas proporcionan una plantilla para el tRNA para suministrar aminoácidos específicos a una cadena polipeptídica creciente basada en secuencias específicas en el mRNA. Las moléculas de mRNA son más pequeñas que las moléculas de DNA y cada una representa la transcripción de un segmento pequeño de la cadena de DNA.

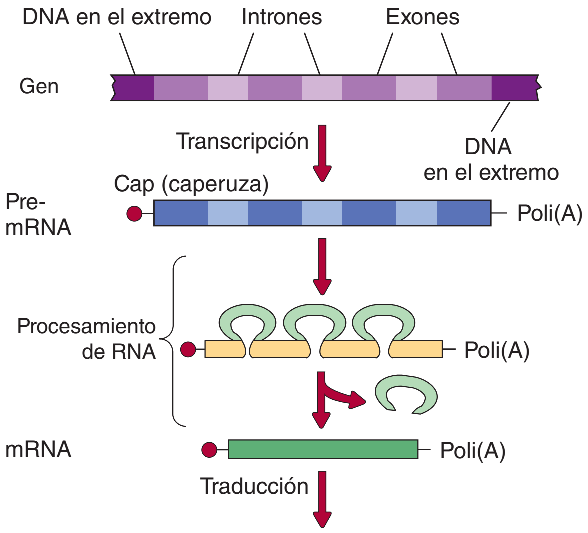

DNA en el extremo
Intrones
Exones
Gen
Transcripción
DNA en el extremo
Cap (caperuza)
Pre-mRNA
Poli(A)
Procesamiento de RNA
Poli(A)
mRNA
Poli(A)
Traducción

FIGURA 1-14 **Transcripción de mRNA típico.** Se muestran los pasos en la transcripción de un gen típico a mRNA. Cap, sitio caperuza (sitio cap). (Modificada de Baxter JD: Principles of endocrinology. En: *Cecil Textbook of Medicine*, 16th ed. Wyngaarden JB, Smith LH Jr (editors). Saunders, 1982.)

Con fines de comparación, las moléculas de tRNA contienen 70 a 80 bases nitrogenadas, en comparación con cientos que hay en el mRNA y más de 3 mil millones en el DNA.

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

AMINOÁCIDOS

En el cuadro 1-3 se presentan los aminoácidos que constituyen las estructuras básicas de las proteínas. Estos aminoácidos a menudo se refieren por sus abreviaturas de tres letras o de una sola letra. Varios aminoácidos de importancia, como la ornitina, 5-hidroxitriptófano, L-dopa, taurina y tiroxina (T_4) se encuentran en el cuerpo pero están en las proteínas. En animales superiores, los isómeros levógiros (L) de los aminoácidos son la única forma natural que se encuentra en las proteínas. Los isómeros L de hormonas como la tiroxina son mucho más activos que los isómeros dextrógiros (D). Los aminoácidos pueden presentar reacciones ácidas, neutrales o alcalinas, lo cual depende de las proporciones relativas de grupos ácidos ($-COOH$) o básicos ($-NH_2$) libres en la molécula. Algunos son **aminoácidos esenciales desde el punto de vista nutricional**, es decir, deben obtenerse de la dieta, porque no se pueden sintetizar en el organismo. La arginina y la histidina deben proporcionarse a través del régimen alimentario durante periodos de crecimiento rápido o recuperación de enfermedades, por lo que se les conoce como **aminoácidos esenciales condicionales**. Los restantes son **aminoácidos no esenciales** pues se pueden sintetizar *in vivo* en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades metabólicas.

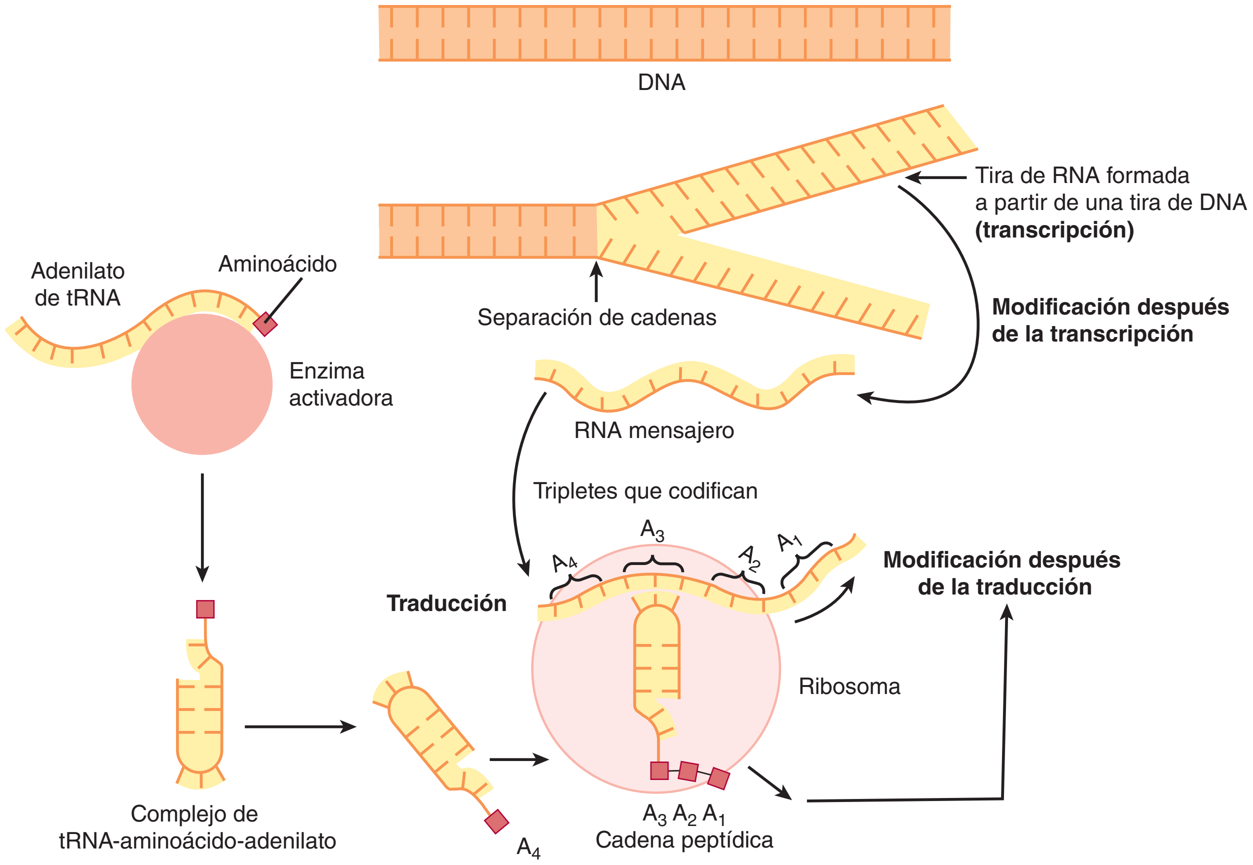

DNA
Tira de RNA formada a partir de una tira de DNA
(transcripción)
Separación de cadenas
Modificación después de la transcripción
Adenilato de tRNA
Aminoácido
Enzima activadora
RNA mensajero
Tripletes que codifican
Traducción
A3
A4
A2
A1
Modificación después de la traducción
Ribosoma
Complejo de tRNA-aminoácido-adenilato
A4
A3 A2 A1
Cadena peptídica

FIGURA 1-15 **Esquema de la transcripción a la traducción.** A partir de la molécula de DNA, se produce RNA mensajero el cual se presenta al ribosoma. Es en el ribosoma donde el tRNA cargado se iguala con sus codones complementarios de mRNA para colocar el aminoácido y aumentar de tamaño la cadena polipeptídica. El DNA y RNA se representan como líneas con múltiples proyecciones cortas que representan las bases individuales. Los cuadros pequeños marcados con la letra A representan los aminoácidos individuales.

CUADRO 1-3 **Aminoácidos que se encuentran en las proteínas***

Aminoácidos con cadenas laterales alifáticas	Aminoácidos con cadenas laterales ácidas o sus amidas
Alanina (Ala, A)	Ácido aspártico (Asp, D)
Valina (Val, V)	Asparagina (Asn, N)
Leucina (Leu, L)	Glutamina (Gln, Q)
Isoleucina (Ile, I)	Ácido glutámico (Glu, E)
Aminoácidos sustituidos con hidroxilo	Ácido carboxiglutámico γ[b] (Gla)
Serina (Ser, S)	Aminoácidos con cadenas laterales que contienen grupos básicos
Treonina (Thr, T)	**Arginina**[c] (Arg, R)
Aminoácidos que contienen azufre	**Lisina** (Lys, K)
Cisteína (Cys, C)	Hidroxilisina[b] (Hyl)
Metionina (Met, M)	**Histidina**[c] (His, H)
Selenocisteína[a]	Iminoácidos (contienen grupos imino, pero no grupos amino)
Aminoácidos con cadenas laterales con anillos aromáticos	Prolina (Pro, P)
Fenilalanina (Phe, F)	4-hidroxiprolina[b] (Hyp)
Tirosina (Tyr, Y)	3-hidroxiprolina[b]
Triptófano (Trp, W)	

*Los marcados en negritas son aminoácidos esenciales. Las abreviaturas generalmente aceptadas, de tres letras y de una letra para los aminoácidos se muestran en paréntesis.

[a] La selenocisteína es un aminoácido poco común en el cual el azufre de la cisteína se sustituye por selenio. El codón UGA suele ser el codón de interrupción, pero en ciertas situaciones codifica selenocisteína.

[b] No hay tRNA para estos cuatro aminoácidos; se forman por modificación después de la traducción del aminoácido correspondiente no modificado en el enlace peptídico . Hay tRNA para la selenocisteína y los 20 aminoácidos restantes, y se incorporan en péptidos y proteínas bajo control genético directo.

[c] La arginina e histidina en ocasiones se denominan "aminoácidos condicionalmente esenciales "; no son necesarios para la conservación del equilibrio de nitrógeno, pero son necesarios para el crecimiento normal.

RESERVA DE AMINOÁCIDOS

En el tubo digestivo se absorben pequeñas cantidades de proteínas y también algunos péptidos, la mayor parte de las proteínas se digiere y sus aminoácidos constituyentes se absorben. Las propias proteínas corporales sufren hidrólisis continua a aminoácidos y se resintetizan. La tasa de recambio de proteínas endógenas promedia 80 a 100 g/día, y es más intensa en la mucosa intestinal y prácticamente nula en la colágena, una proteína estructural extracelular. Los aminoácidos formados por desdoblamiento proteínico endógeno son idénticos a los derivados de las proteínas ingeridas. En conjunto forman la **reserva de aminoácidos** que satisface las necesidades corporales (fig. 1-16).

PROTEÍNAS

Las proteínas están constituidas por grandes cantidades de aminoácidos unidos en cadenas por **enlaces peptídicos** que unen un grupo amino con el grupo carboxílico de otro aminoácido (figura 1-17). Además, algunas proteínas contienen carbohidratos (glucoproteínas) y lípidos (lipoproteínas). Las cadenas más cortas de aminoácidos se denominan **péptidos** o **polipéptidos**. No se han definido bien los límites para denominar a estas estructuras como péptidos, polipéptidos o proteínas. En esta obra las cadenas de aminoácidos que contienen dos a 10 residuos de aminoácidos se denominan péptidos, aquellas con más de 10 pero menos de 100 residuos de aminoácidos se denominan polipéptidos y las cadenas con 100 o más se denominan proteínas.

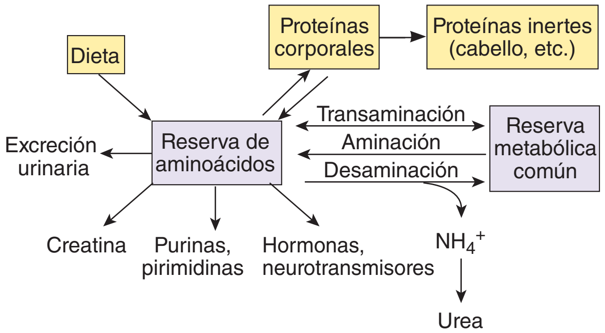


FIGURA 1-16 **Aminoácidos en el cuerpo.** Hay una amplia red de recambio de aminoácidos en el cuerpo. Los cuadros representan grandes acumulaciones de aminoácidos y algunos de los intercambios comunes se representan con flechas. Obsérvese que la mayor parte de los aminoácidos proviene de la dieta y terminan en proteínas, sin embargo, una gran proporción de aminoácidos se interconvierte y pueden entrar y salir de la reserva metabólica común a través de reacciones de aminación.

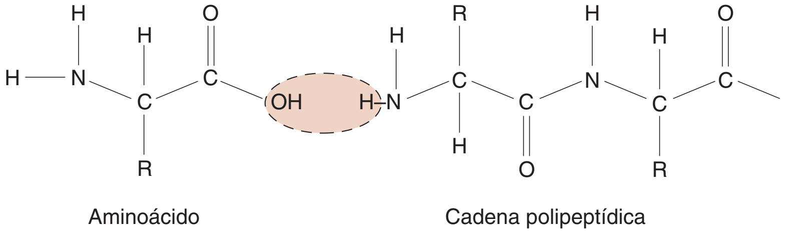


FIGURA 1-17 **Estructura de aminoácidos y formación de enlaces peptídicos.** Las líneas punteadas muestran los sitios donde se forman los enlaces peptídicos entre los aminoácidos. El área resaltada indica la liberación de H_2O. R, resto del aminoácido. Por ejemplo, en la glicina, R = H; en el glutamato, R = $—(CH_2)_2—COO^-$.

El orden de los aminoácidos en la cadena péptica se denomina **estructura primaria** de una proteína. Las cadenas se tuercen y pliegan en formas complejas; el término **estructura secundaria** de una proteína se refiere a la disposición espacial producida por el torcimiento y plegamiento. Una estructura secundaria común es la formación de espirales regulares con 3.7 residuos de aminoácidos por vuelta (hélice α). Otra estructura secundaria común es la lámina β. Una lámina β antiparalela se forma cuando las cadenas polipeptídicas extendidas se pliegan hacia atrás y hacia adelante una con otra y se forman puentes de hidrógeno entre los enlaces peptídicos de las cadenas cercanas. También se pueden formar de láminas β paralelas entre las cadenas polipeptídicas. La **estructura terciaria** de una proteína es la disposición de las cadenas plegadas en capas, cristales o fibras. Muchas moléculas proteínicas están constituidas por varias proteínas o subunidades (p. ej., la hemoglobina), y el término **estructura cuaternaria** se emplea para referirse a la disposición de las subunidades en una estructura funcional.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La síntesis de proteínas (**traducción**) es la conversión de la información codificada en el mRNA a proteínas (fig. 1-15). Como se describió antes, cuando el mRNA definitivo alcanza un ribosoma en el citoplasma, dicta la formación de una cadena polipeptídica. Los aminoácidos en el citoplasma se activan por la combinación con una enzima y monofosfato de adenosina (adenilato) y cada **aminoácido activado** se combina con una molécula específica de tRNA. Hay al menos un tRNA por cada 20 aminoácidos no modificados que se encuentran en grandes cantidades en las proteínas corporales de animales, pero algunos aminoácidos tienen más de un tRNA. El complejo de tRNA-aminoácido-adenilato se une a una plantilla de mRNA, un proceso que ocurre en los ribosomas. El tRNA "reconoce" el punto apropiado para unirse a la plantilla de mRNA porque en su extremo activo tiene un grupo de tres bases que son complementarias con tres bases en un punto particular de la cadena de mRNA. El código genético está constituido por tripletes (**codones**), que son secuencias de tres purinas, pirimidinas o combinaciones de purinas y pirimidinas; cada codón se relaciona con un aminoácido en particular.

La traducción por lo común inicia en el ribosoma con una secuencia AUG (transcrita desde una secuencia ATG en el gen), la cual codifica a la metionina. Se añade el aminoácido amino terminal y se aumenta la longitud de la cadena con un aminoácido a la vez. El mRNA se une a la subunidad 40S del ribosoma durante la síntesis, la cadena polipeptídica formada se une a la subunidad 60S, y el tRNA se une a ambas. Conforme se añaden aminoácidos en el orden dictado por el codón, el ribosoma se desplaza a lo largo de la molécula de mRNA en forma de collar. La traducción se interrumpe en uno de tres codones de interrupción, o codones sin sentido (UGA, UAA o UAG) y la cadena polipeptídica se libera. Las moléculas de tRNA se utilizan de nuevo. Las moléculas del mRNA por lo común se vuelven a usar casi 10 veces antes de su sustitución. Es común que tengan más de un ribosoma en una cadena de mRNA a la vez. La cadena de mRNA más su grupo de ribosomas es visible en la microscopia electrónica como un agregado de ribosomas denominado **polirribosoma.**

MODIFICACIÓN DESPUÉS DE LA TRADUCCIÓN

Después de la formación de la cadena polipeptídica, se "dobla" en su forma biológica y puede modificarse aún más por una o más combinaciones de reacciones que incluyen hidroxilación, carboxilación, glucosilación o fosforilación de los residuos de aminoácidos; el desdoblamiento de los enlaces peptídicos que convierte a un polipéptido grande a una forma menor y por el plegamiento, empaquetamiento o plegamiento con empaquetamiento de la proteína a su configuración final, a menudo compleja. El plegamiento de proteínas es un proceso complejo que depende sobre todo de la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica. Sin embargo, en algunas situaciones, las proteínas recién sintetizadas se asocian con otras proteínas denominadas **chaperones**, que evitan el contacto inapropiado con otras proteínas y que aseguran la conformación final "apropiada" de la proteína recién sintetizada.

Las proteínas también contienen información que ayuda a dirigirlas a los compartimientos celulares individuales. Muchas proteínas que serán secretadas o almacenadas en organelos y la mayor parte de las proteínas transmembrana poseen en su extremo amino terminal una **señal peptídica (secuencia principal)** que las guía al retículo endoplásmico. La secuencia está constituida por 15 a 30 residuos de aminoácidos predominantemente hidrófobos. La señal peptídica, una vez sintetizada, se une a una **partícula de reconocimiento de señal (SRP)**, una molécula compleja constituida por seis polipéptidos y RNA 7S, uno de los RNA más pequeños. La SRP interrumpe la traducción hasta que se une con un **translocón**, un poro en el retículo endoplásmico de estructura heterotrimérica constituido por proteínas Sec 61. El ribosoma también se une, y la señal peptídica conduce al crecimiento de la cadena peptídica en la cavidad del retículo endoplásmico (fig. 1-18). La señal peptídica es des-

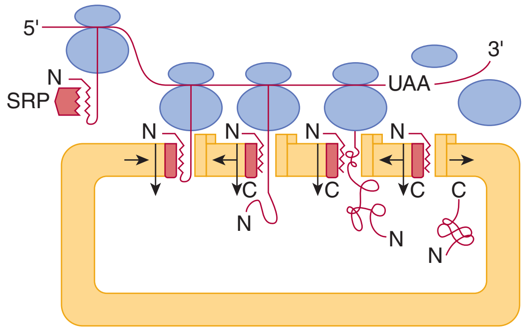


FIGURA 1-18 Traducción de proteínas en el retículo endoplásmico con base en la hipótesis de la señal. Los ribosomas sintetizan una proteína que se desplaza a lo largo del mRNA desde el extremo 5′ al extremo 3′. Cuando el péptido señal de una proteína destinada para secreción, la membrana celular, o los lisosomas surgen de una unidad grande del ribosoma, se unen a la partícula de reconocimiento de señal (SRP) y esto detiene más la traducción hasta que se une a un translocón en el retículo endoplásmico. N, extremo amino de la proteína; C, extremo carboxilasa de la proteína. (Reproducida con autorización de Perara E, Lingappa VR: Transport of proteins into and across the endoplasmic reticulum membrane. In: *Protein Transfer and Organelle Biogenesis*. Das RC, Robbins PW (editors). Academic Press, 1988.)

doblada a continuación del resto del péptido por una peptidasa de señal, en tanto que el resto de la cadena peptídica todavía se está sintetizando. Las SRP no son las únicas señales que ayudan a dirigir las proteínas al sitio apropiado en el interior o en el exterior de las células; otras secuencias de señales, modificaciones después de la traducción o ambas (p. ej., glucosilación) pueden servir para esta función.

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Al igual que la síntesis de proteínas, la degradación proteínica es un proceso complejo cuidadosamente regulado. Se calcula que en términos generales, más de 30% de las proteínas de síntesis reciente es anormal, esto puede suceder por plegamiento inapropiado de la proteína. Las proteínas viejas normales también deben ser eliminadas y sustituidas. La conjugación de proteínas con la **ubiquitina**, un polipéptido de 74 aminoácidos, las marca para su degradación. El polipéptido está muy protegido y se presenta en especies que van desde bacterias hasta seres humanos. El proceso de unión con la ubiquitina se denomina **ubiquitinación**, y en algunos casos, existe la unión con múltiples moléculas de ubiquitina (**poliubiquitinación**). La ubiquitinación de proteínas citoplásmicas, que incluye a las proteínas integrales del retículo endoplásmico, las marca para su degradación en multisubunidades de partículas proteolíticas o **proteasomas**. La ubiquitinación de proteínas de membrana, como los receptores de hormona de crecimiento, también las marca para degradación; sin embargo pueden ser degradadas en los lisosomas o a través de los proteasomas.

Existe un equilibrio obvio entre la tasa de producción de una proteína y su destrucción, de forma que la conjugación con ubiquitina es de gran importancia en la fisiología celular. Las tasas a las cuales se metabolizan las proteínas individuales varían, y el cuerpo tiene mecanismos por los cuales las proteínas anormales son identificadas y degradadas con mayor rapidez que los constituyentes corporales normales. Por ejemplo, las hemoglobinas anormales se metabolizan con rapidez en individuos con hemoglobinopatías congénitas.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Los fragmentos de cadena corta producidos por el catabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos son muy similares (véase adelante). A partir de esta **reserva metabólica común** de intermediarios, pueden sintetizarse carbohidratos, proteínas y lípidos. Estos fragmentos pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico, una vía final común de catabolismo en la cual son desdoblados hasta átomos de hidrógeno y CO_2. La interconversión de aminoácidos implica la transferencia, eliminación o formación de grupos amino. En muchos tejidos ocurren reacciones de **transaminación**, la conversión de un aminoácido al cetoácido correspondiente con la conversión simultánea de otro cetoácido a aminoácido:

$$\text{Alanina} + \alpha\text{-Cetoglutarato} \leftrightarrows \text{Piruvato} + \text{Glutamato}$$

Las **transaminasas** que participan en estas reacciones también están presentes en la circulación. Cuando se dañan muchas células activas como consecuencia de un proceso patológico, se elevan las concentraciones de transaminasas séricas. Un ejemplo es el incremento de la **aminotransferasa de aspartato (AST) plasmática** después del infarto miocárdico.

La **desaminación oxidativa** de aminoácidos ocurre en el hígado. Se forma un iminoácido por deshidrogenación y este compuesto sufre hidrólisis al cetoácido correspondiente, con la producción de NH_4^+:

$$\text{Aminoácido} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{Iminoácido} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

$$\text{Iminoácido} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cetoácido} + \text{NH}_4^+$$

En la figura 1-19 se resumen las interconversiones entre la reserva de aminoácidos y la reserva metabólica común. Se dice que aminoácidos como leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina son **cetógenos** porque se convierten a acetoacetato, un cuerpo cetónico (véase adelante). La alanina y muchos otros aminoácidos son **glucogénicos** o **gluconeogénicos** es decir, dan origen a compuestos que pueden convertirse con facilidad a glucosa.

FORMACIÓN DE UREA

La mayor parte del NH_4^+ formado por desaminación de aminoácidos en el hígado se convierte a urea, la cual se excreta a través de la orina. A partir de NH_4^+ se forma fosfato de carbamoilo, y en la mitocondria se transfiere a la ornitina y se forma citrulina. La enzima involucrada es la carbamoiltransferasa de ornitina. La citrulina se convierte a arginina, después de lo cual se separa la urea y se regenera la ornitina (ciclo de la urea; fig. 1-20). La reacción total en el ciclo de la urea consume 3 ATP (no mostrados) y por tanto necesita cantidades significativas de energía. La mayor parte de la urea se forma en el hígado, y en casos de hepatopatía grave el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) disminuye en tanto que las cifras de NH_3 en sangre se elevan (cap. 29). La deficiencia congénita de carbamoiltransferasa de ornitina también puede producir intoxicación por NH_3, incluso en individuos heterocigotos para esta deficiencia.

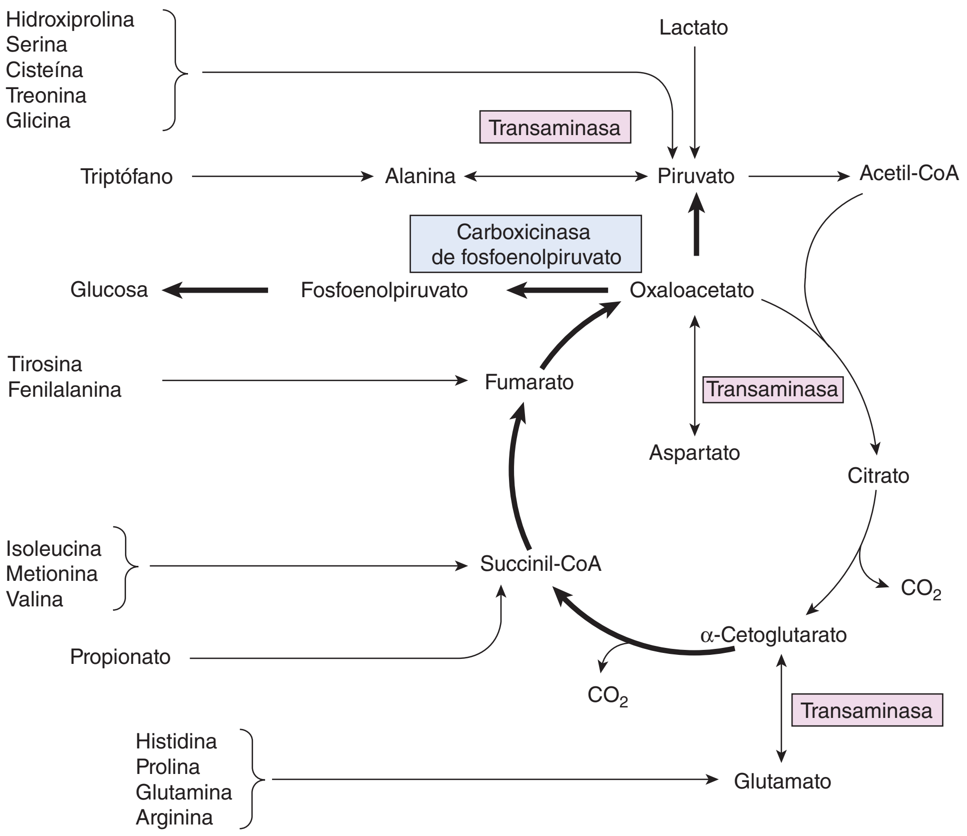

Hidroxiprolina
Serina
Cisteína
Treonina
Glicina
Lactato
Transaminasa
Triptófano
Alanina
Piruvato
Acetil-CoA
Carboxicinasa de fosfoenolpiruvato
Glucosa
Fosfoenolpiruvato
Oxaloacetato
Tirosina
Fenilalanina
Fumarato
Transaminasa
Aspartato
Citrato
Isoleucina
Metionina
Valina
Succinil-CoA
CO_2
α-Cetoglutarato
Propionato
CO_2
Transaminasa
Histidina
Prolina
Glutamina
Arginina
Glutamato

FIGURA 1-19 **Participación del ciclo del ácido cítrico en la transaminación y gluconeogénesis.** Las flechas gruesas indican la vía principal de gluconeogénesis. Obsérvense las múltiples posiciones de entrada para grupos de aminoácidos en el ciclo del ácido cítrico. (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry*, 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

FUNCIONES METABÓLICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

Además de proporcionar la estructura básica para la formación de proteínas, los aminoácidos tienen funciones metabólicas. Las hormonas tiroideas, catecolaminas, histamina, serotonina, melatonina e intermediarios en el ciclo de la urea se forman a partir de aminoácidos específicos. La metionina y la cisteína proporcionan el azufre contenido en las proteínas, CoA, taurina y otros compuestos de importancia biológica. La metionina se convierte a S-adenosilmetionina, que es un agente metilante activo en la síntesis de compuestos como la adrenalina.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son moléculas orgánicas constituidas por cantidades iguales de carbono y H_2O. Los carbohidratos simples o **monosacáridos**, incluyen **pentosas** (carbohidratos de cinco carbonos; p. ej., ribosa) y **hexosas** (seis carbonos; p. ej., glucosa) que tienen participaciones estructurales (p. ej., como parte de los nucleótidos revisados antes) y funcionales (p. ej., inositol 1,4,5 trifosfato, el cual actúa como molécula de señalización celular) en el organismo. Los monosacáridos pueden unirse para formar disacáridos (p. ej., sacarosa) o polisacáridos (p. ej., glucógeno). La colocación de radicales carbohidrato en las proteínas (glucoproteínas) colabora en la señalización celular y, en el caso de algunos receptores, al reconocimiento de las

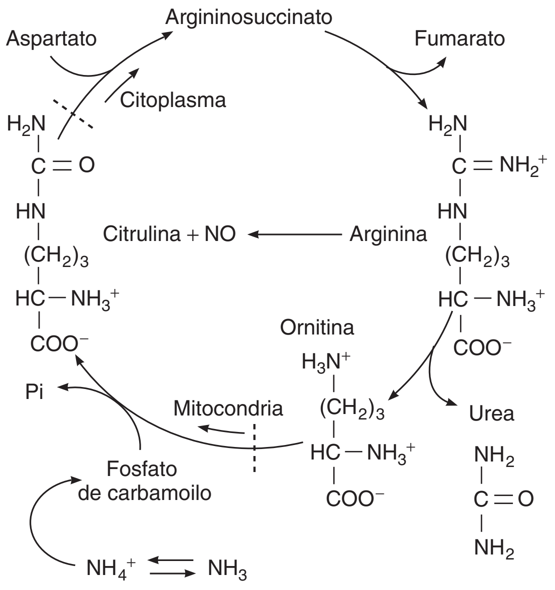

Argininosuccinato
Aspartato
Fumarato
Citoplasma
H_2N
$C=O$
HN
$(CH_2)_3$
$HC-NH_3^+$
COO^-
H_2N
$C=NH_2^+$
HN
$(CH_2)_3$
$HC-NH_3^+$
COO^-
Citrulina + NO
Arginina
Ornitina
H_3N^+
$(CH_2)_3$
$HC-NH_3^+$
COO^-
Pi
Mitocondria
Urea
NH_2
$C=O$
NH_2
Fosfato de carbamoilo
NH_4^+
NH_3

FIGURA 1-20 **Ciclo de la urea.** El procesamiento de NH_3 a urea por excreción contiene varios pasos coordinados en el citoplasma y en la mitocondria. La producción de fosfato de carbamoilo y su conversión a citrulina ocurren en la mitocondria, en tanto que los procesos restantes ocurren en el citoplasma.

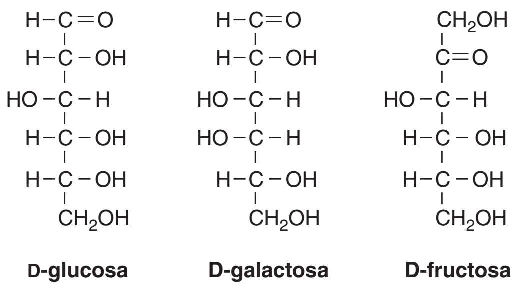


FIGURA 1-21 **Estructuras de las principales hexosas en la dieta.** Se muestra a la glucosa, galactosa y fructosa en sus isómeros D, como se presentan en condiciones naturales.

moléculas de señalización. En esta sección se revisará el papel fundamental de los carbohidratos en la fisiología, la producción y el almacenamiento de energía.

Los carbohidratos provenientes de la dieta están constituidos en una mayor parte por polímeros de hexosas, de los cuales los más importantes incluyen glucosa, galactosa y fructosa (fig. 1-21). La mayor parte de los monosacáridos se encuentra en el organismo en forma de isómeros dextrógiros (isómeros D). El principal producto de la digestión de carbohidratos y el principal carbohidrato circulante es la glucosa. La concentración normal de glucosa plasmática en ayuno de sangre venosa periférica es de 70 a 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L). En sangre arterial, la concentración plasmática de glucosa es 15 a 30 mg/100 ml mayor que en la sangre venosa.

Una vez que la glucosa penetra las células, suele sufrir fosforilación para formar glucosa-6-fosfato. La enzima que cataliza la reacción es la **hexocinasa**. En el hígado hay otra enzima adicional denominada **glucocinasa**, que tiene mayor especificidad por la glucosa y la cual, a diferencia de la hexocinasa, se incrementa por acción de la insulina y disminuye en el estado de inanición y en la diabetes. La glucosa-6-fosfato es polimerizada a glucógeno o se somete a catabolismo. El proceso de síntesis de glucógeno se denomina **glucogénesis** y el desdoblamiento de glucógeno se denomina **glucogenólisis**. El glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa, está presente en la mayor parte de los tejidos corporales, pero las principales reservas se encuentran en el hígado y en el músculo estriado. El desdoblamiento de glucosa a piruvato o lactato (o a ambos) se denomina **glucólisis**. El catabolismo de la glucosa procede a través del desdoblamiento de fructosa hasta triosas o por medio de oxidación y descarboxilación hasta pentosas. La vía hasta piruvato a través de la formación de triosas se denomina **vía de Embden-Meyerhof** y la que ocurre a través del 6-fosfogluconato y de las pentosas es la **vía oxidativa directa (vía de monofosfato de hexosas)**. El piruvato se convierte en acetil-CoA. Las interconversiones entre carbohidratos, lípidos y proteínas incluyen la conversión del glicerol obtenido de los lípidos a fosfato de dihidroxiacetona y la conversión de diversos aminoácidos con esqueletos de carbono similares a intermediarios de la vía de Embden-Meyerhof y del ciclo del ácido cítrico a estos intermediarios por desaminación. En esta forma, y por conversiones de lactato a glucosa, moléculas diferentes a la glucosa pueden convertirse a ésta (**gluconeogénesis**). La glucosa puede convertirse a lípidos a través de acetil-CoA, pero las conversiones de piruvato a acetil-CoA, a diferencia de la mayor parte de las reacciones en la glucólisis, son irreversibles, y por tanto los lípidos no pueden convertirse a glucosa por esta vía. De esta forma, existe poca conversión neta de lípidos a carbohidratos en el organismo, ya que con excepción de la producción cuantitativamente irrelevante a partir de glicerol, no existe una vía para la conversión.

CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

El **ciclo del ácido cítrico** (ciclo de Krebs, ciclo de los ácidos tricarboxílicos) es una secuencia de reacciones a través de las cuales la acetil-CoA se metabolizan a CO_2 y átomos de hidrógeno. En primer lugar la acetil-CoA se condensa con el anión de un ácido de cuatro carbonos, el oxaloacetato, para formar citrato y HS-CoA. En una serie de siete reacciones subsiguientes, se separan dos moléculas de CO_2, lo que ocasiona la regeneración del oxaloacetato (fig. 1-22). Se transfieren cuatro pares de átomos de hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo, lo que da origen a 12ATP y cuatro moléculas de agua, de las cuales dos se utilizan en el ciclo. El ciclo del ácido cítrico es la vía común para la oxidación hasta CO_2 y agua de carbohidratos, lípidos y algunos aminoácidos. El principal sitio de entrada es a través de la acetil-CoA, pero diversos aminoácidos pueden convertirse a productos intermedios del ciclo del ácido cítrico por desaminación. El ciclo requiere oxígeno y no funciona en condiciones anaerobias.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

La producción neta de compuestos de fosfato ricos en energía durante el metabolismo de la glucosa y glucógeno hasta piruvato depende del hecho de que el metabolismo sea a través de la vía de Embden-Meyerhof o la vía de monofosfato de hexosas. Por oxidación a nivel del sustrato, la conversión de 1 mol de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato genera 1 mol de ATP, y la conversión de 1 mol de fosfoenolpiruvato a piruvato genera otro. Un mol de glucosa-6-fosfato produce, a través de la vía de Embden-Meyerhof, 2 moles de fosfogliceraldehído y se generan 4 moles de ATP por mol de glucosa metabolizada hasta piruvato. Todas estas reacciones ocurren en ausencia de O_2 y en consecuencia representan la producción anaerobia de energía. Sin embargo, se emplea 1 mol de ATP en la formación de fructosa 1,6-difosfato a partir de fructosa 6-fosfato y 1 mol en la fosforilación de la glucosa cuando ésta penetra a la célula. En consecuencia, cuando se forma piruvato por medios anaerobios a partir de glucógeno, existe la producción *neta* de 3 moles de ATP por mol de glucosa-6-fosfato; sin embargo, cuando se forma piruvato a partir de 1 mol de glucosa sanguínea, la ganancia neta es de sólo 2 moles de ATP.

Es necesario el suministro de NAD^+ para la conversión de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato. Bajo condiciones anaerobias (glucólisis anaerobia) es de esperarse que se produzca un bloqueo de la glucólisis en el paso de la conversión de fosfogliceraldehído tan pronto como el NAD^+ disponible se convierta a NADH. Sin embargo, el piruvato puede aceptar el hidrógeno del NADH, dando origen a NAD^+ y lactato:

$$\text{Piruvato} + \text{NADH} \leftrightarrows \text{Lactato} + \text{NAD}^+$$

En esta forma, el metabolismo de la glucosa y la producción de energía pueden continuarse por un tiempo sin O_2 disponible. El lactato acumulado se convierte de nuevo a piruvato cuando se restablece el suministro de O_2, con lo cual NADH transfiere su hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo.

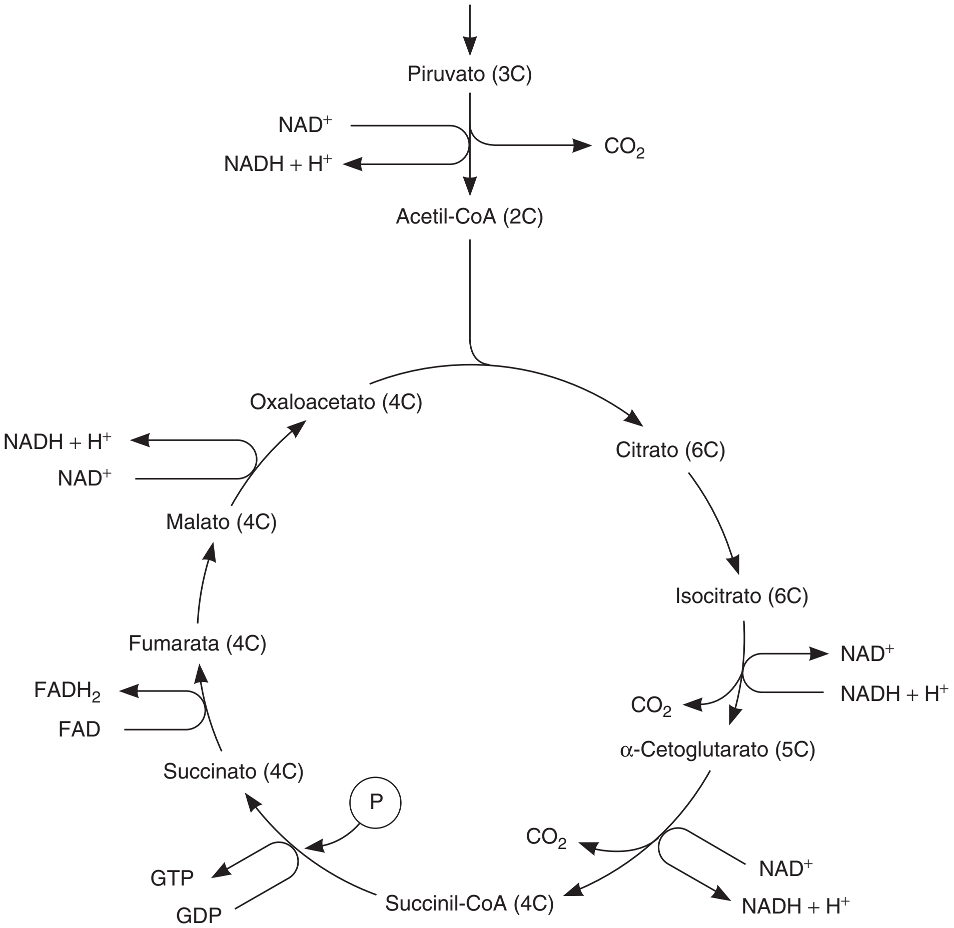


FIGURA 1-22 **Ciclo del ácido cítrico.** Los números (6C, 5C, etc.) indican el número de átomos de carbono en cada uno de los intermediarios. La conversión de piruvato a acetil-CoA en cada vuelta del ciclo proporciona cuatro NADH y un $FADH_2$ por oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo más la formación de GTP que se convierte con facilidad a ATP.

Durante la glucólisis aerobia, la producción neta de ATP es 19 veces mayor en comparación con los dos ATP formados bajo condiciones anaerobias. Se forman seis ATP mediante oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo de los dos NADH producidos cuando se convierten 2 moles de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato (fig. 1-22); se forman seis ATP a partir de los dos NADH producidos cuando se convierten dos moles de piruvato a acetil-CoA, y se producen 24 ATP durante las dos rondas subsecuentes del ciclo del ácido cítrico. De estos, 18 se producen por la oxidación de seis NADH, cuatro por oxidación de dos $FADH_2$ y dos por oxidación a nivel del sustrato cuando la succinil-CoA se convierte a succinato. Esta reacción en realidad produce GTP, el cual se convierte a ATP. Así, la producción neta de ATP por mol de glucosa sanguínea metabolizadas por vía aerobia en el ciclo de Embden-Meyerhof y en el ciclo del ácido cítrico es de $2 + [2 \times 3] + [2 \times 3] + [2 \times 12] = 38$.

La oxidación de la glucosa a través de la vía de monofosfato de hexosas genera grandes cantidades de NADPH. Es esencial el suministro de esta coenzima reducida para muchos procesos metabólicos. Las pentosas formadas en los procesos son estructuras básicas para la síntesis de nucleótidos (véase adelante). La cantidad generada de ATP depende de la cantidad de NADPH convertido a NADH y de su oxidación posterior.

"MECANISMOS DE FLUJO UNIDIRECCIONAL"

El metabolismo está regulado por diversas hormonas y otros factores. Para que ocurra un cambio neto en un proceso metabólico particular, los factores reguladores deben dirigir el proceso en una sola dirección. La mayor parte de las reacciones en el metabolismo intermedio son reversibles, pero existen algunos "mecanismos de flujo unidireccional", es decir, reacciones que sólo ocurren en un sentido bajo la influencia de una enzima o un mecanismo transportador y en dirección opuesta por la influencia de otros factores. En la figura 1-23 se muestran cinco ejemplos en el metabolismo intermedio de los carbohidratos. Las diferentes vías para la síntesis y catabolismo de ácidos grasos (véase adelante) son otro ejemplo. Los factores reguladores ejercen su influencia en el metabolismo al actuar en forma directa o indirecta en estos mecanismos de flujo unidireccional.

SÍNTESIS Y DESDOBLAMIENTO DE GLUCÓGENO

El glucógeno es un polímero ramificado de glucosa con dos tipos de uniones glucosídicas: 1:4α y 1:6α (fig. 1-24); es sintetizado en

glucogenina, una proteína cebadora, a partir de glucosa-1-fosfato por medio de la uridín difosfoglucosa (UDPG). La enzima **glucógeno sintasa** cataliza el final de la síntesis. La disponibilidad de glucogenina es uno de los factores que determinan la cantidad de glucógeno sintetizado. El desdoblamiento del glucógeno en la unión 1:4α es catalizado por fosforilasa, en tanto que otras enzimas catalizan el desdoblamiento de glucógeno en la unión 1:6α.

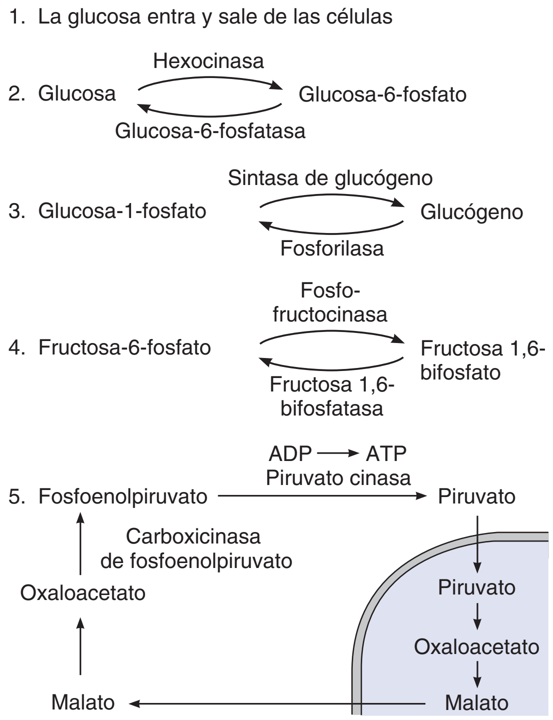

1. La glucosa entra y sale de las células
Hexocinasa
2. Glucosa
Glucosa-6-fosfato
Glucosa-6-fosfatasa
Sintasa de glucógeno
3. Glucosa-1-fosfato
Glucógeno
Fosforilasa
Fosfo-fructocinasa
4. Fructosa-6-fosfato
Fructosa 1,6-bifosfato
Fructosa 1,6-bifosfatasa
ADP → ATP
Piruvato cinasa
5. Fosfoenolpiruvato
Piruvato
Carboxicinasa de fosfoenolpiruvato
Oxaloacetato
Piruvato
Oxaloacetato
Malato
Malato

FIGURA 1-23 **Válvulas de flujo unidireccional en las reacciones de producción de energía.** En el metabolismo de los carbohidratos hay varias reacciones que se dirigen en una dirección por un mecanismo en dirección diferente por diversos mecanismos, lo que se conoce como "válvulas de flujo unidireccional". Se muestran cinco ejemplos de estas reacciones (numerados en el lado izquierdo). La línea doble en el ejemplo 5 representa la membrana mitocondrial. El piruvato se convierte a malato en la mitocondria y este último se difunde fuera de la mitocondria hacia el citosol, donde se convierte en fosfoenolpiruvato.

FACTORES QUE DETERMINAN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE GLUCOSA

La concentración plasmática de glucosa en cualquier momento dado depende del equilibrio entre la cantidad de glucosa que entra al torrente sanguíneo y la cantidad que lo abandona. Los principales determinantes son el consumo dietético, la tasa de entrada a las células de músculo estriado, al tejido adiposo y a otros órganos; y la actividad glucostática del hígado (fig. 1-25). Casi 5% de la glucosa ingerida se convierte con rapidez al glucógeno en el hígado, y 30 a 40% se convierte en grasa. El resto se metaboliza en el músculo y en otros tejidos. Durante el ayuno, el glucógeno hepático sufre desdoblamiento y el hígado añade glucosa al torrente sanguíneo. Con el ayuno más prolongado, se agota el glucógeno y se incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, reacciones que tienen lugar en el hígado. La glucosa plasmática disminuye levemente a casi 60 mg/100 ml durante el ayuno prolongado en individuos sanos, pero no ocurren síntomas de hipoglucemia porque la gluconeogénesis evita disminuciones adicionales.

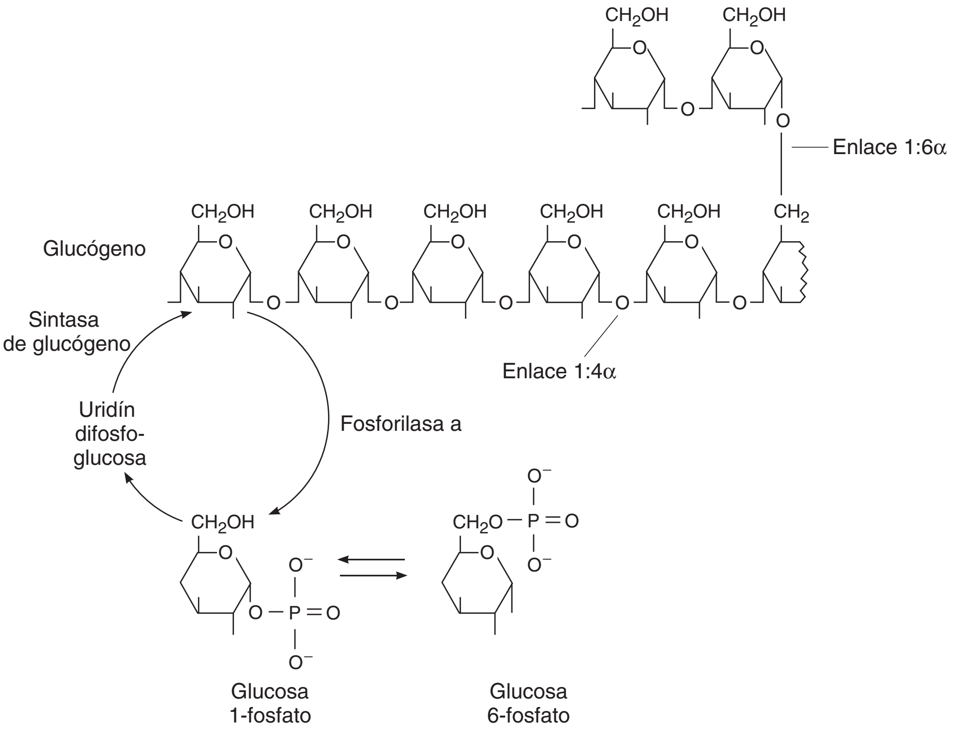

CH2OH
CH2OH
Enlace 1:6α
CH2
Glucógeno
CH2OH
CH2OH
CH2OH
CH2OH
CH2OH
Sintasa de glucógeno
Enlace 1:4α
Uridín difosfo-glucosa
Fosforilasa a
CH2OH
CH2O–P=O
O⁻
O⁻
O–P=O
O⁻
O⁻
Glucosa 1-fosfato
Glucosa 6-fosfato

FIGURA 1-24 **Síntesis y desdoblamiento de glucógeno.** El glucógeno es la principal fuente de almacenamiento de glucosa en las células. Su síntesis es cíclica: se produce a partir de glucosa-6-fosfato cuando se almacena como fuente de energía, y se desdobla a glucosa-6-fosfato cuando se requiere energía. Obsérvese el intermediario glucosa-1-fosfato y el control enzimático por la fosforilasa a y glucógeno cinasa.

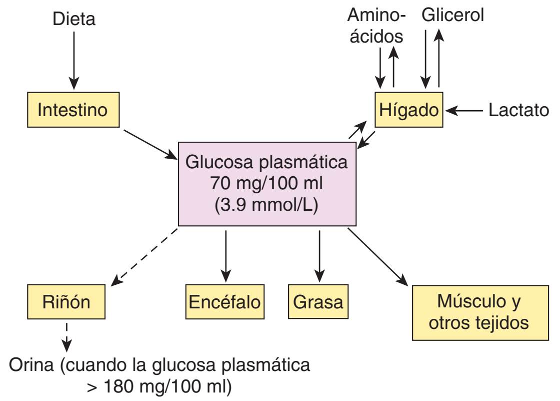


FIGURA 1-25 **Homeostasis de la glucosa plasmática.** Obsérvese la función glucostática del hígado y la pérdida de glucosa en orina cuando se excede el umbral renal (flecha punteada).

METABOLISMO DE HEXOSAS DIFERENTES A LA GLUCOSA

Otras hexosas que se absorben en el intestino incluyen galactosa, producida por la digestión de lactosa y que es convertida a glucosa en el cuerpo; y fructosa, de la cual una porción se ingiere y otra porción se produce por hidrólisis de la sacarosa. Después de la fosforilación, la galactosa reacciona con la uridín difosfoglucosa (UDPG) para formar uridín difosfogalactosa, la cual se convierte de nuevo a UDPG y participa en la síntesis de glucógeno. Esta reacción es reversible y la conversión de UDPG a uridín difosfogalactosa proporciona la galactosa necesaria para la formación de glucolípidos y mucoproteínas cuando el consumo de galactosa en la dieta es inadecuado. La utilización de galactosa, al igual que en el caso de la glucosa, depende de la insulina. La **galactosemia** es un trastorno metabólico congénito en el que hay deficiencia de uridil transferasa de galactosa 1-fosfato, la enzima responsable de la reacción entre la galactosa 1-fosfato y la UDPG, de forma que la galactosa ingerida se acumula en la circulación. Esto produce trastornos graves en el crecimiento y desarrollo. El tratamiento con dietas sin galactosa mejora el trastorno sin producir deficiencia de galactosa, porque está presente la enzima necesaria para la formación de uridín difosfogalactosa a partir de UDPG.

La fructosa se convierte en parte a fructosa 6-fosfato y más tarde es metabolizada a fructosa 1,6-difosfato. La enzima que cataliza la formación de fructosa 6-fosfato es la hexocinasa, la misma enzima que cataliza la conversión de glucosa a glucosa 6-fosfato. Sin embargo, mayores cantidades de fructosa se convierten a fructosa 1-fosfato en una reacción catalizada por la fructocinasa. La mayor parte de la fructosa 1-fosfato se fracciona en fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldehído. Este último sufre fosforilación y junto con el fosfato de dihidroxiacetona entra a la vía para el metabolismo de la glucosa. Las reacciones previas a la fosforilación de la fructosa en la posición 1 pueden ocurrir a una velocidad normal en ausencia de insulina, y por tanto se ha recomendado administrar fructosa a los diabéticos para reponer sus reservas de carbohidratos. Sin embargo, la mayor parte de la fructosa es metabolizada en el intestino y en el hígado, de manera que su utilidad para reponer las reservas corporales de carbohidratos es limitada.

La fructosa 6-fosfato puede sufrir fosforilación en la posición 2, dando origen a fructosa 2,6-difosfato. Este compuesto es un regulador importante de la gluconeogénesis hepática. Cuando las concentraciones de fructosa 2,6-difosfato se encuentran elevadas, se facilita la conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-difosfato con lo que se incrementa el desdoblamiento de glucosa a piruvato. La disminución en la concentración de fructosa 2,6-difosfato facilita la reacción inversa y en consecuencia favorece la gluconeogénesis.

ÁCIDOS GRASOS Y LÍPIDOS

Los lípidos de importancia biológica son los ácidos grasos y sus derivados, las grasas neutras (triglicéridos), los fosfolípidos y compuestos relacionados así como los esteroles. Los triglicéridos están formados por tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol (cuadro 1-4). Los ácidos grasos naturales contienen un número par de átomos de carbono. Pueden ser saturados (sin dobles enlaces) o insaturados (deshidrogenados, con varios números de dobles ligaduras). Los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares y proporcionan los componentes estructurales de la membrana celular, así como una fuente importante de moléculas de señalización intracelular e intercelular. Los ácidos grasos también son una fuente importante de energía en el cuerpo.

OXIDACIÓN Y SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

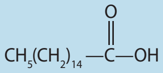
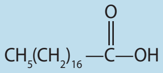
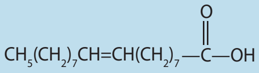
En el cuerpo, los ácidos grasos son desdoblados a acetil-CoA, el cual entra en el ciclo del ácido cítrico. El desdoblamiento principal ocurre en la mitocondria a través de la oxidación β. La oxidación de los ácidos grasos inicia con la activación (formación de un derivado de CoA) de los ácidos grasos, una reacción que ocurre tanto dentro como fuera de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena mediana y corta pueden entrar a la mitocondria sin dificultad, pero los ácidos grasos de cadena larga deben unirse a la **carnitina** por medio de un enlace éster antes de que puedan cruzar la membrana mitocondrial interna. La carnitina es butirato de β-hidroxi-γ-trimetilamonio, y se sintetiza en el cuerpo a partir de lisina y metionina. Una translocasa desplaza el éster de ácido graso-carnitina al espacio de la matriz. El éster se hidroliza y la carnitina se recicla. La oxidación β avanza por la eliminación seriada de fragmentos de dos carbonos provenientes de un ácido graso (fig. 1-26). La ganancia energética de este proceso es alta. Por ejemplo, el catabolismo de 1 mol de un ácido graso de seis carbonos a través del ciclo del ácido cítrico hasta CO_2 y H_2O genera 44 moles de ATP, en comparación con los 38 moles generados por el catabolismo de 1 mol de glucosa, un carbohidrato de seis carbonos.

CUERPOS CETÓNICOS

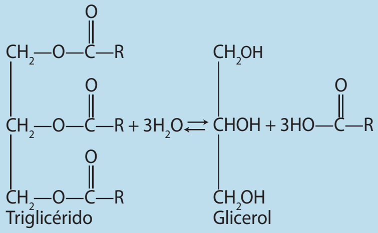
En muchos tejidos, la acetil-CoA se condensa para formar acetoacetil-CoA (fig. 1-27). En el hígado, que a diferencia de otros tejidos contiene una desacilasa, se forma acetoacetato. Este cetoácido β se convierte a hidroxibutirato β y acetona, y como

CUADRO 1-4 Lípidos

Ácidos grasos típicos

Ácido palmítico	 $CH_3(CH_2)_{14}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\Vert}{C}}-OH$
Ácido esteárico	 $CH_3(CH_2)_{16}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\Vert}{C}}-OH$
Ácido oleico	 $CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7-\overset{\displaystyle O}{\overset{\Vert}{C}}-OH$ (Insaturado)

Triglicéridos (triacilgliceroles): ésteres de glicerol y tres ácidos grasos.



R = Cadena alifática de diversas longitudes y grados de saturación.

Fosfolípidos:

A. Ésteres de glicerol, dos ácidos grasos y
  1. Fosfato = ácido fosfatídico
  2. Fosfato más inositol = fosfatidilinositol
  3. Fosfato más colina = fosfatidilcolina (lecitina)
  4. Fosfato más etanolamina = fosfatidil-etanolamina (cefalina)
  5. Fosfato más serina = fosfatidilserina

B. Otros fosfatos que contienen derivados de glicerol

C. Esfingomielinas: ésteres de ácidos grasos, fosfato, colina y el alcohol aminado esfingosina

Cerebrósidos: compuestos que contienen galactosa, ácidos grasos y esfingosina

Esteroles: colesterol y sus derivados, lo que incluye hormonas esteroides, ácidos biliares y diversas vitaminas.

estos compuestos se metabolizan con dificultad en el hígado, se difunden hacia la circulación. El acetoacetato también se forma en el hígado a través de la formación de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA, y esta vía es cuantitativamente más importante que la desacilación. El acetoacetato, hidroxibutirato β y la acetona se denominan **cuerpos cetónicos**. Tejidos diferentes al hígado transfieren CoA a partir de succinil-CoA hasta acetoacetato y metabolizan el acetoacetato "activo" hasta CO_2 y agua a través del ciclo del ácido cítrico. Los cuerpos cetónicos también se metabolizan por otras vías. La acetona se elimina en la orina y en el aire espirado. El desequilibrio en los cuerpos cetónicos puede producir problemas de salud graves (recuadro clínico 1-3).

LÍPIDOS CELULARES

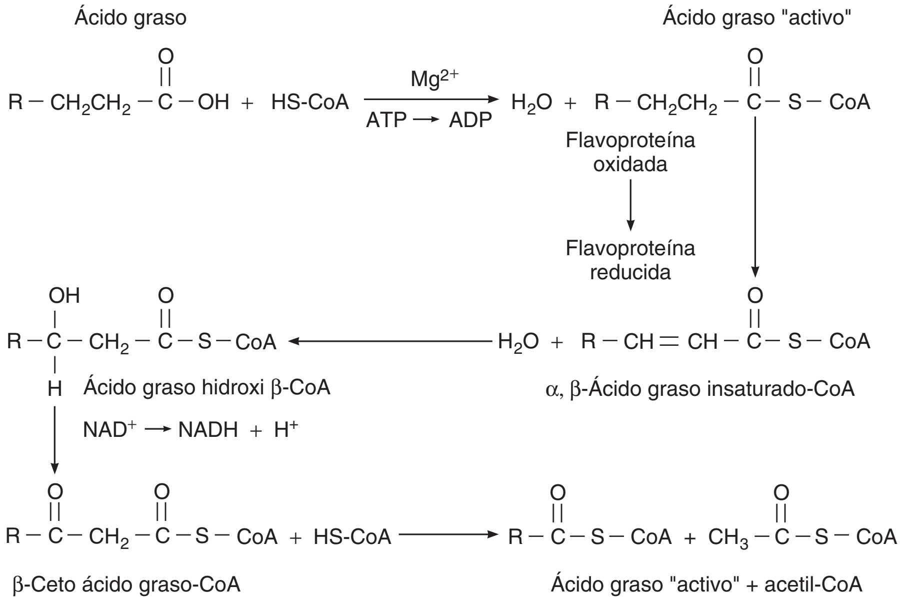
Los lípidos en las células son de dos tipos principales: **lípidos estructurales**, que son parte inherente de las membranas y de otras partes celulares, y la **grasa neutra**, almacenada en las células adiposas de los depósitos grasos. La grasa neutra se moviliza durante el ayuno, pero los lípidos estructurales se conservan. Los depósitos grasos varían en tamaño, pero en individuos no obesos constituyen hasta 15% del peso corporal en los varones y 21% del peso en las mujeres. No son estructuras inertes como alguna vez se pensó, sino que son tejidos dinámicos, activos, sometido a desdoblamiento y síntesis continuas. En los depósitos, la glucosa se metaboliza a ácidos grasos y hay síntesis de grasa neutra. La grasa neutra también se degrada y se liberan ácidos grasos libres a la circulación.

Un tercer tipo de lípido especial es la **grasa parda** que constituye un pequeño porcentaje de la grasa corporal total. La grasa parda es un poco más abundante en lactantes, pero también está presente en los adultos, se ubica entre los omóplatos, en la base del cuello, junto a los grandes vasos en el tórax y en el abdomen y en otras ubicaciones corporales dispersas. En los depósitos de grasa parda, las células adiposas y los vasos sanguíneos tienen inervación simpática extensa. Esto constituye una diferencia con los depósitos de grasa blanca, en los cuales algunas células adiposas pueden estar inervadas, pero la inervación simpática principal se observa sólo en los vasos sanguíneos. Además, los adipocitos ordinarios tienen sólo una gota única grande de grasa blanca, en tanto que las células de grasa parda contienen varias gotas pequeñas de grasa. Las células de grasa parda también contienen muchas mitocondrias, en ellas, se lleva a cabo una conductancia de protones hacia el interior, lo cual genera ATP en la manera usual, pero además hay una segunda conductancia de protones que no genera ATP. Este "cortocircuito" en la conductancia depende de una proteína no acoplada de 32 kDa (UCP1); causa del desacoplamiento del metabolismo y generación de ATP, de forma que se produce más calor.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Los principales lípidos son relativamente insolubles en soluciones acuosas y no circulan en forma libre. Los **ácidos grasos libres (FFA)** se unen a la albúmina, mientras que el colesterol, triglicéridos y fosfolípidos se transportan en forma de complejos de **lipoproteínas**. Los complejos incrementan en gran medida la solubilidad de los lípidos. Las seis familias de lipoproteínas (cuadro 1-5) se clasifican con base en su tamaño y en su contenido del lípidos. La densidad de estas lipoproteínas es inversamente proporcional a su contenido lipídico. En términos generales, las lipoproteínas constan de un centro hidrófobo de triglicéridos y ésteres de colesterilo rodeados por fosfolípidos y proteínas. Estas lipoproteínas pueden transportarse desde el intestino hasta el hígado a través de una **vía exógena**, y entre otros tejidos por medio de una **vía endógena**.

Los lípidos de la dieta se procesan por la acción de varias lipasas pancreáticas en el intestino para formar micelas mixtas predominantemente de FFA, **2-monogliceroles** y derivados del colesterol (cap. 27). Estas micelas además pueden contener importantes moléculas liposolubles como las **vitaminas A, D, E y K**. Las micelas mixtas son captadas en las células de la mucosa


Ácido graso
Ácido graso "activo"
Mg^{2+}
ATP → ADP
Flavoproteína oxidada
Flavoproteína reducida
Ácido graso hidroxi β-CoA
α, β-Ácido graso insaturado-CoA
$NAD^+ \rightarrow NADH + H^+$
β-Ceto ácido graso-CoA
Ácido graso "activo" + acetil-CoA

R = resto de la cadena de ácido graso.

FIGURA 1-26 **Oxidación de ácidos grasos.** Este proceso separa fragmentos de los carbonos por vez, y se repite hasta el final de la cadena.

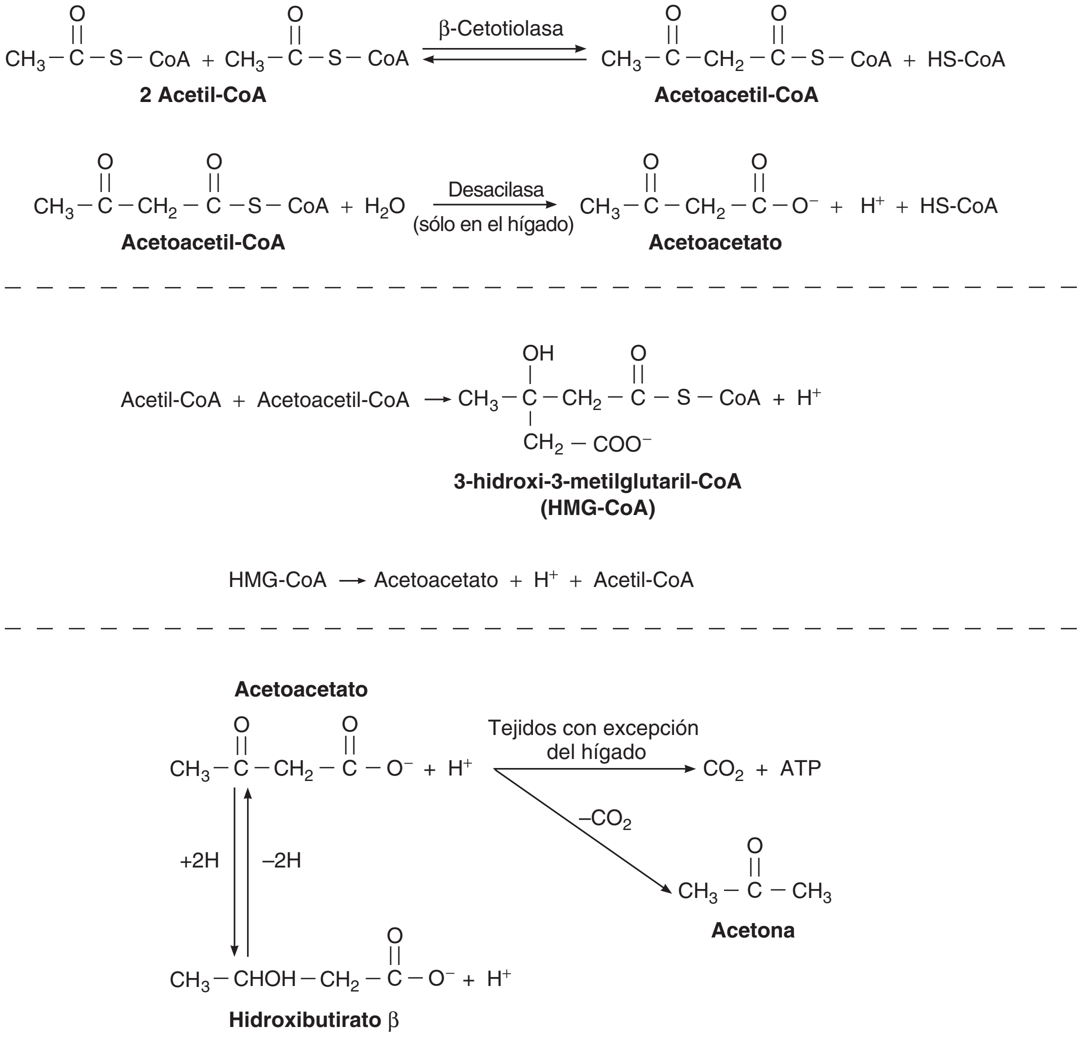

β-Cetotiolasa
2 Acetil-CoA
Acetoacetil-CoA
Desacilasa
(sólo en el hígado)
Acetoacetil-CoA
Acetoacetato
Acetil-CoA + Acetoacetil-CoA
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
(HMG-CoA)
HMG-CoA → Acetoacetato + H^+ + Acetil-CoA
Acetoacetato
Tejidos con excepción del hígado
CO_2 + ATP
$-CO_2$
+2H
−2H
Acetona
Hidroxibutirato β

FIGURA 1-27 **Formación y metabolismo de los cuerpos cetónicos.** Obsérvense las dos vías para la formación de acetoacetato.

RECUADRO CLÍNICO 1-3

Diabetes relacionada con desequilibrio de la oxidación β de los ácidos grasos

Cetoacidosis

La concentración normal de cetonas sanguíneas en seres humanos es baja (casi 1 mg/100 ml) y se excreta menos de 1 mg/24 h, porque la cetonas en condiciones normales se metabolizan tan rápido como se producen. Sin embargo, si la entrada de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico está disminuida por reducción del aporte de productos del metabolismo de la glucosa o bien, si la entrada no se incrementa al ritmo que lo hace la acetil-CoA, ésta se acumula, aumenta la tasa de condensación a acetoacetil-CoA y se forma más acetoacetato en el hígado. La capacidad de los tejidos para oxidar las cetonas se excede con rapidez, y por tanto se acumulan en el torrente sanguíneo (cetosis). Dos de los tres cuerpo cetónicos, acetoacetato e hidroxibutirato β son aniones de los ácidos moderadamente fuertes ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β. Muchos de sus protones son amortiguados, con lo que disminuye la reducción del pH que se esperaría de otra manera. Sin embargo, puede excederse la capacidad amortiguadora y la acidosis metabólica que se desarrolla en estados como la cetosis diabética pueden ser graves e incluso letales. Tres trastornos ocasionan un suministro deficiente de glucosa intracelular y por tanto, cetoacidosis: el ayuno, diabetes mellitus y un régimen alimentario rico en grasas con bajo contenido de carbohidratos. El aliento con olor a acetona en niños que han tenido vómito es ocasionado por la cetosis del ayuno. La administración parenteral de cantidades relativamente pequeñas de glucosa suprime la cetosis y por esta razón se dice que los carbohidratos son anticetógenos.

Deficiencia de carnitina

Puede producirse oxidación β deficiente de ácidos grasos por disminución de carnitina o por trastornos genéticos en la translocasa o en otras enzimas que participan en la transferencia de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria. Esto causa miocardiopatía. Además, causa **hipoglucemia hipocetónica** con estado de coma, un trastorno grave y a menudo letal desencadenado por el ayuno, en el cual se utilizan las reservas de glucosa por la falta de oxidación de ácidos grasos como fuente de energía. Los cuerpos cetónicos no se forman en cantidades normales por la falta de CoA adecuada en el hígado.

intestinal, donde se forman complejos lipoproteínicos de gran tamaño, los **quilomicrones**. Los quilomicrones y sus residuos constituyen un sistema de transporte para los lípidos exógenos ingeridos (vía exógena); pueden ingresar a la circulación a través de los vasos linfáticos. Los quilomicrones se eliminan de la circulación por acción de la **lipoproteína lipasa**, que se ubica en la superficie del endotelio capilar. La enzima cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos que se encuentran en los quilomicrones hasta FFA y glicerol, los cuales entran en las células adiposas donde se reesterifican. Los FFA también pueden permanecer en la circulación unidos a la albúmina. La lipasa de lipoproteína, que requiere heparina como cofactor, también elimina triglicéridos de las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)** circulantes. Los quilomicrones que han perdido sus triglicéridos permanecen en la circulación como lipoproteínas ricas en colesterol denominadas residuos de quilomicrones, los cuales tienen un diámetro de 30 a 80 nm. Los residuos son transportados al hígado donde se interiorizan y degradan.

CUADRO 1-5 **Las principales lipoproteínas***

		Composición (%)					
Lipoproteína	**Tamaño (nm)**	**Proteínas**	**Sin colesterilo**	**Ésteres de colesterol**	**Triglicéridos**	**Fosfolípidos**	**Origen**
Quilomicrones	75-1 000	2	2	3	90	3	Intestino
Residuos de quilomicrones	30-80	…	…	…	…	…	Capilares
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	30-80	8	4	16	55	17	Hígado e intestino
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	25-40	10	5	25	40	20	VLDL
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	20	20	7	46	6	21	IDL
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	7.5-10	50	4	16	5	25	Hígado e intestino

* Los lípidos plasmáticos incluyen estos componentes más ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo, los cuales circulan unidos a la albúmina.

El sistema endógeno está constituido por VLDL, **lipoproteínas de densidad intermedia** (**IDL**), **lipoproteínas de baja densidad** (**LDL**) y **lipoproteínas de alta densidad** (**HDL**), y también transporta triglicéridos y colesterol a través del cuerpo. Las VLDL se forman en el hígado y transportan triglicéridos formados a partir de ácidos grasos y carbohidratos en el hígado hasta los tejidos extrahepáticos. Después de que los triglicéridos son retirados en gran medida por la acción de la lipasa de lipoproteína se transforman en IDL, las cuales ceden sus fosfolípidos y, a través de la acción de la enzima plasmática **aciltransferasa de lecitina y colesterol** (**LCAT**), capta ésteres de colesterilo formados a partir del colesterol en las HDL. Algunas IDL son captadas por el hígado. Los residuos de IDL pierden más triglicéridos y proteínas, tal vez en los sinusoides hepáticos, y se transforman en LDL, las cuales proporcionan colesterol a los tejidos. El colesterol es un constituyente esencial en las membranas celulares y se utiliza en las células glandulares para la síntesis de hormonas esteroides.

METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES

Además de las vías exógena y endógena descritas, los FFA también se sintetizan en los depósitos de grasa en los cuales se almacenan. Pueden circular en forma de lipoproteínas unidas a la albúmina y son la principal fuente de energía para muchos órganos. Se utilizan ampliamente en el corazón, pero tal vez todos los tejidos puedan oxidar FFA a CO_2 y H_2O.

El suministro de FFA a los tejidos está regulado por dos lipasas. Como se mencionó antes, la lipasa de lipoproteína en la superficie del endotelio de los capilares hidroliza los triglicéridos en quilomicrones y VLDL, proporcionando FFA y glicerol, los cuales se reensamblan en nuevos triglicéridos en las células adiposas. La **lipasa sensible a hormonas** que se encuentra en el interior de las células de tejido adiposo cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos almacenados en glicerol y ácidos grasos, y éstos ingresan a la circulación. La lipasa sensible a hormonas se incrementa por acción del ayuno y la tensión, y disminuye con la alimentación y la insulina. Por el contrario, la actividad de la lipoproteína lipasa se incrementa con el ayuno y disminuye en estados de tensión.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El **colesterol** es el precursor de las hormonas esteroides y de los ácidos biliares y es un constituyente esencial de las membranas celulares. Se encuentra sólo en animales. En plantas se encuentran esteroles relacionados, pero éstos no se absorben normalmente en el tubo digestivo. La mayor parte del colesterol en la dieta se encuentra en la yema de huevo y en las grasas de origen animal.

El colesterol se absorbe en el intestino y se incorpora en los quilomicrones formados en la mucosa intestinal. Después de que los quilomicrones descargan sus triglicéridos en el tejido adiposo, los residuos de quilomicrones llevan colesterol al hígado. El hígado y otros tejidos también sintetizan colesterol. Parte del colesterol es eliminado en el hígado a través de la bilis, tanto en forma libre como en forma de ácidos biliares. Parte del colesterol biliar se reabsorbe en el intestino. La mayor parte del colesterol hepático se incorpora en los VLDL y circula en complejos lipoproteínicos.

En la figura 1-28 se resume la biosíntesis del colesterol a partir de acetato. Un mecanismo de retroalimentación inhibe la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de la **reductasa de HMG-CoA**, la enzima que convierte 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a ácido mevalónico. Así, cuando el consumo dietético de colesterol es elevado, disminuye la síntesis hepática de colesterol y viceversa. No obstante, el mecanismo de retroalimentación es incompleto porque un régimen alimentario con bajo contenido de colesterol y grasas saturadas produce una reducción leve en las concentraciones plasmáticas de colesterol. Los fármacos hipocolesterolemiantes más eficaces y utilizados con más frecuencia son la lovastatina y otras **estatinas**, las cuales reducen la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de HMG-CoA. La relación entre el colesterol y la enfermedad vascular se revisa en el recuadro clínico 1-4.

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Los animales alimentados con una dieta sin grasas presentan retrasos en el crecimiento, desarrollan trastornos cutáneos y renales además se vuelven infértiles. La adición de ácido linolénico, linoleico y araquidónico al régimen alimentario cura todos los síntomas de deficiencia. Estos tres ácidos grasos son poliinsaturados y por sus acciones se denominan **ácidos grasos**

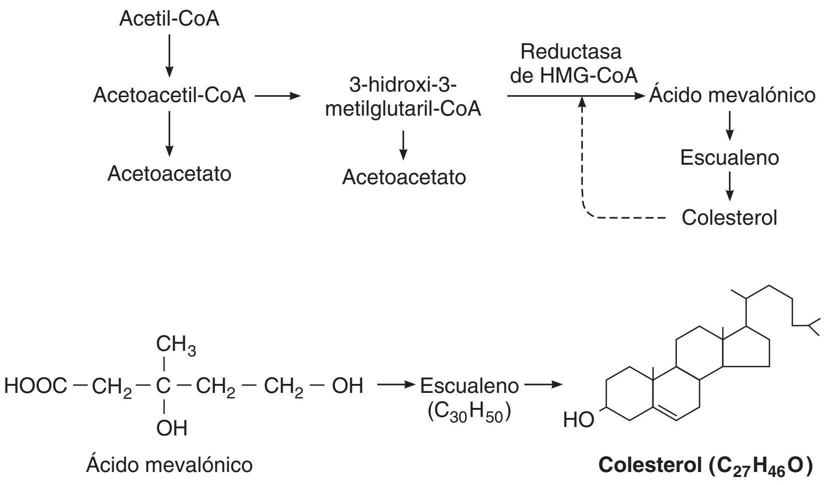


FIGURA 1-28 **Biosíntesis del colesterol.** Se condensan seis moléculas de ácido mevalónico para formar escualeno, el cual más tarde sufre hidroxilación a colesterol. Las flechas punteadas indican inhibición por retroalimentación por el colesterol de la reductasa de HMG-CoA, enzima que cataliza la formación de ácido mevalónico.

esenciales. Los síntomas de deficiencias similares no se han demostrado de manera inequívoca en seres humanos, pero existe una razón para creer que algunas grasas insaturadas son constituyentes esenciales de la dieta, en especial en niños. Se sabe que se presenta deshidrogenación de las grasas en el cuerpo, pero al parecer no hay ninguna síntesis de cadenas de carbono con la distribución bicatenaria que se encuentra en los ácidos grasos esenciales.

RECUADRO CLÍNICO 1-4

Colesterol y ateroesclerosis

El interés en los fármacos hipocolesterolemiantes se origina de la participación del colesterol en la causa y evolución de la **ateroesclerosis.** Esta es una enfermedad muy diseminada que predispone a infarto miocárdico, trombosis cerebral, gangrena de las extremidades por isquemia y a otras enfermedades graves. Se caracteriza por infiltración de colesterol y de colesterol oxidado en los macrófagos, lo que los convierte en células espumosas que se encuentran en las lesiones de las paredes arteriales. Esto es seguido de una secuencia compleja de cambios que incluyen a las plaquetas, macrófagos, células de músculo liso, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios que producen lesiones proliferativas que posteriormente se ulceran y pueden calcificarse. Las lesiones producen distorsión de los vasos sanguíneos y los tornan rígidos. En individuos con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, la incidencia de ateroesclerosis y sus complicaciones se incrementa. Se ha mencionado que el intervalo normal para las concentraciones plasmáticas de colesterol es de 120 a 200 mg/100 ml, pero en varones existe una correlación clara, estrecha y directa entre la tasa de muerte debida a cardiopatía isquémica y las concentraciones plasmáticas de colesterol por arriba de 180 mg/100 ml. Además, ahora es claro que la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol con dieta y fármacos retrasa e incluso puede revertir la progresión de las lesiones ateroescleróticas y las complicaciones que causan.

Al valorar las concentraciones plasmáticas de colesterol con respecto a la ateroesclerosis, es importante analizar también las concentraciones de LDL y HDL. LDL suministra colesterol a los tejidos periféricos, lo que incluye lesiones ateromatosas, y la concentración plasmática de LDL tiene correlación directa con el infarto miocárdico y apoplejía isquémica. Por otra parte, HDL capta colesterol de los tejidos periféricos y lo transporta al hígado, con lo que reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol. Llama la atención que las mujeres tienen una incidencia menor de infarto miocárdico en comparación con los varones, pero tienen concentraciones más elevadas de HDL. Además, los valores plasmáticos de HDL se incrementan en individuos que realizan ejercicio y en aquellos que consumen una o dos copas de alcohol por día, en tanto que disminuyen en individuos que fuman, en los obesos o en los sujetos sedentarios. El consumo moderado de bebidas alcohólicas disminuye la incidencia de infarto miocárdico, y la obesidad y tabaquismo son factores de riesgo que lo incrementan.

El colesterol plasmático y la incidencia de enfermedades cardiovasculares se incrementan en los casos de **hipercolesterolemia familiar**, que es ocasionada por varias mutaciones con pérdida de la función en los genes para los receptores de LDL.

RECUADRO CLÍNICO 1-5

Farmacología de las prostaglandinas

Las prostaglandinas desempeñan una función prominente en la producción del dolor, en la inflamación y en la fiebre, y por lo tanto los farmacólogos han buscado medicamentos que inhiban su síntesis. Los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A_2 y de esa forma inhiben la formación de todos los eicosanoides. Diversos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) inhiben ambas ciclooxigenasas, con lo que se inhibe la producción de PGH_2 y sus derivados. El ácido acetilsalicílico es el fármaco mejor conocido de este grupo, pero también se utilizan ibuprofeno, indometacina y otros. Sin embargo, hay evidencia de que las prostaglandinas sintetizadas por COX2 participan más en la producción del dolor e inflamación mientras que las prostaglandinas sintetizadas por COX1 participan más en la protección de la mucosa gastrointestinal contra la ulceración. Se han desarrollado fármacos como celecoxib y rofecoxib, que producen inhibición selectiva de COX2 y su uso clínico alivia el dolor y la inflamación, tal vez con una reducción significativa de la incidencia de ulceración de tubo digestivo y de sus complicaciones, las cuales se observan con la administración de NSAID inespecíficos. No obstante, rofecoxib ha sido retirado del mercado en Estados Unidos porque se ha informado incremento en la incidencia de apoplejía e infartos al miocardio en individuos que lo consumen. Se están llevando a cabo investigaciones adicionales para comprender mejor los efectos de las enzimas COX, sus productos y sus inhibidores.

EICOSANOIDES

Una de las razones por las cuales los ácidos grasos esenciales son necesarios para la salud es que son precursores de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, lipoxinas, leucotrienos y compuestos relacionados. Estas sustancias se denominan **eicosanoides**, lo que refleja que se originan del ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (eicosa-) **ácido araquidónico** (**araquidonato**) y de derivados de 20 carbonos como los ácidos linoleico y linolénico.

Las **prostaglandinas** son un grupo de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano. Se aislaron por primera vez del semen pero ahora se sabe que se sintetizan en la mayor parte de los órganos corporales y tal vez en todos. La prostaglandina H_2 (PGH_2) es el precursor de otras prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El ácido araquidónico se forma a partir de fosfolípidos hísticos por la acción de la **fosfolipasa A_2**. Se convierte a prostaglandina H_2 (PGH_2) por la acción de las enzimas **sintasas de prostaglandina G/H** 1 y 2. Estas son enzimas de doble función que tienen actividad ciclooxigenasa y peroxidasa, pero se conocen más con los nombres de ciclooxigenasa 1 (**COX1**) y ciclooxigenasa 2 (**COX2**). Sus estructuras son muy similares, pero COX1 es constitutiva, en tanto que COX2 es inducida por factores de crecimiento, citocinas y promotores tumorales. PGH_2 se convierte a prostaciclina, tromboxanos y prostaglandinas por varias isomerasas hísticas. Los efectos de las prostaglandinas son múltiples y variados. Son de particular importancia en el ciclo reproductor femenino, durante el parto, en el aparato cardiovascular, en la respuesta inflamatoria y en la producción de dolor. Los fármacos dirigidos a la producción de prostaglandinas se encuentran entre los medicamentos de venta libre más comunes (recuadro clínico 1-5).

El ácido araquidónico también actúa como sustrato para la producción de varios **leucotrienos** y **lipoxinas** de importancia fisiológica. Los leucotrienos, tromboxanos, lipoxinas y prostaglandinas se han denominado hormonas locales. Tienen una vida media corta y se inactivan en diversos tejidos. Sin duda, actúan sobre todo en los sitios en los cuales se producen. Los leucotrienos son mediadores de las respuestas alérgicas y de la inflamación. Su liberación es provocada cuando alergenos específicos se combinan con anticuerpos IgE en la superficie de los mastocitos (capítulo 3). Producen broncoconstricción, constricción arterial, incrementan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos y eosinófilos a los sitios de inflamación. Las enfermedades en las cuales participan incluyen asma, psoriasis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células contienen casi una tercera parte de los líquidos corporales, en tanto que el líquido extracelular restante se encuentra entre las células (líquido intersticial) o en el plasma circulante.
- El número de moléculas, cargas eléctricas y partículas de las sustancias en solución tienen importancia fisiológica.
- Por su tensión superficial elevada, gran capacidad calorífica y gran capacidad eléctrica, el H_2O actúa como el solvente ideal en fisiología.
- Los amortiguadores biológicos incluyen bicarbonato, proteínas y fosfatos, los cuales pueden unir o liberar protones en una solución para ayudar a mantener el pH. La capacidad amortiguadora biológica de los ácidos o bases débiles es mayor cuando la $pK_a = pH$.
- El equilibrio de líquidos y electrólitos en el cuerpo está relacionado con la osmolalidad plasmática. Las soluciones isotónicas tienen la misma osmolalidad que el plasma, las hipertónicas tienen osmolalidad más elevada en tanto que las hipotónicas tienen menor osmolalidad.
- Aunque la osmolalidad de las soluciones puede ser similar a través de una membrana plasmática, la distribución de las moléculas individuales y de las cargas a través de la membrana plasmática puede ser muy diferente. Ésta se ve afectada por el equilibrio de Gibbs-Donnan y puede calcularse utilizando la ecuación potencial de Nernst.
- Existe una diferencia notable en la concentración de iones en los líquidos intracelular y extracelular (gradiente de concentración). La separación de concentraciones de moléculas cargadas establece un gradiente eléctrico en la membrana plasmática (negativo en el interior de la célula). El gradiente electroquímico es mantenido en gran parte por la Na, K ATPasa.
- La energía de las células puede almacenarse en forma de fosfatos de alta energía, lo que incluye trifosfato de adenosina (ATP). Las reacciones coordinadas de oxidación y reducción permiten la producción de un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna que por último producirá ATP en las células.
- Los nucleótidos están constituidos por purinas y pirimidinas unidas por azúcares de ribosa o 2-desoxirribosa con fosfatos inorgánicos como constituyentes básicos para la síntesis de ácidos nucleicos, DNA y RNA.
- El DNA es una estructura bicatenaria que contiene la información fundamental para un organismo. Durante la división celular, el DNA se replica exactamente y en cada célula hay una copia idéntica. La unidad fundamental del DNA es el gen, que codifica la información para la síntesis de proteínas en la célula. Los genes se transcriben en el RNA mensajero, y con la colaboración del RNA ribosomal y el RNA de transferencia, se traducen en proteínas.
- Los aminoácidos son las estructuras básicas para la síntesis de proteínas en las células y también pueden servir como origen de varias moléculas con actividad biológica. Se encuentran en una “reserva de aminoácidos” que se obtiene de la dieta, desdoblamiento de proteínas, y de síntesis reciente y resíntesis.
- La traducción es el proceso de síntesis de proteínas. Después de la síntesis las proteínas se pueden someter a diversas modificaciones antes de obtener su estado funcional pleno.
- Los carbohidratos son moléculas orgánicas que contienen cantidades similares de C y H_2O. Los carbohidratos pueden unirse a las proteínas (glucoproteínas) o ácidos grasos (glucolípidos) y son muy importantes para la producción y almacenamiento de energía celular y corporal, con sus principales reservas en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo esquelético. El desdoblamiento de la glucosa para producir energía, o glucólisis, puede ocurrir en presencia o en ausencia de O_2 (aerobia o anaerobia). La producción neta de ATP durante la glucólisis aerobia es 19 veces superior en comparación con la glucólisis anaerobia.
- Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con cadenas largas de hidrocarbonos. Son una fuente energética importante para las células y sus derivados incluyen triglicéridos, fosfolípidos y esteroles, y tienen funciones celulares adicionales importantes. Los ácidos grasos libres pueden unirse a la albúmina y transportarse a través del cuerpo. Los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol son transportados en forma de complejos lipoproteínicos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El potencial de membrana de la célula particular se encuentra en equilibrio con respecto al K^+. La concentración intracelular de K^+ es de 150 mmol/L, y la concentración extracelular es de 5.5 mmol/L. ¿Cuál es el potencial de reposo?
   A) −70 mv
   B) −90 mv
   C) +70 mv
   D) +90 mv

2. La diferencia en la concentración de H^+ en una solución con pH de 2.0 en comparación con una solución con pH de 7.0 es de:
   A) cinco veces
   B) no excede 1/5
   C) 10^5 veces
   D) no excede 10^{-5}

3. El término transcripción se refiere a:
   A) el proceso en el cual el mRNA se utiliza como plantilla para la síntesis de proteínas
   B) el proceso donde la secuencia de DNA se copia en RNA para la expresión genética
   C) el proceso donde el DNA es rodeado por histonas para formar un nucleosoma
   D) el proceso de replicación de DNA antes de la división celular

4. La principal estructura de una proteína se refiere a:
   A) la torsión, plegamiento con la torsión y plegamiento de la secuencia de aminoácidos en estructuras estables dentro de la proteína (por ejemplo, hélices α y láminas β)
   B) la disposición de las subunidades para formar una estructura funcional
   C) la secuencia de aminoácidos de las proteínas
   D) la disposición de las cadenas dobladas y plegadas dentro de una proteína para formar una estructura estable

5. Llene los espacios en blanco: El glucógeno es una forma de almacenamiento de la glucosa. ________ se refiere al proceso de sintetizar glucógeno y _________ se refiere al proceso de degradación del glucógeno.
   A) glucogenólisis, glucogénesis
   B) glucólisis, glucogenólisis
   C) glucogénesis, glucogenólisis
   D) glucogenólisis, glucólisis

6. La principal fuente de lipoproteínas del colesterol que se usa en las células es:
   A) quilomicrones
   B) lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
   C) ácidos grasos libres unidos a albúmina
   D) LDL
   E) HDL

7. ¿Cuál de los siguientes produce más compuestos de fosfato de alta energía?
   A) metabolismo aerobio de 1 mol de glucosa
   B) metabolismo anaerobio de 1 mol de glucosa
   C) metabolismo de 1 mol de galactosa
   D) metabolismo de 1 mol de aminoácidos
   E) metabolismo de 1 mol de ácidos grasos de cadena larga

8. Cuando las LDL entran a la célula por endocitosis mediada por receptores, ¿cuál de los siguientes eventos *no* ocurre?
   A) disminución en la síntesis de colesterol a partir de ácido mevalónico
   B) incremento de la concentración intracelular de ésteres de colesterilo
   C) incremento de la transferencia de colesterol de las células a las HDL
   D) disminución en la tasa de síntesis de receptores de LDL
   E) disminución de colesterol en los endosomas

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2007.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Macdonald RG, Chaney WG: *USMLE Road Map, Biochemistry*. McGraw-Hill, 2007.

Murray RK, et al: *Harper's Biochemistry*, 26th ed. McGraw-Hill, 2003.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2nd ed. Saunders, Elsevier, 2008.

Sack GH, Jr. *USMLE Road Map*, Genetics. McGraw-Hill, 2008.

Scriver CR, et al (editors): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3rd ed. Academic Press, 2001.

Revisión de la fisiología celular en fisiología médica

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Mencionar los organelos celulares de mayor importancia y establecer su función en las células.
- Nombrar los bloques que constituyen el citoesqueleto celular y mencionar su contribución a la estructura y la función celulares.
- Mencionar los mecanismos de conexión intercelular y entre los espacios intracelular y extracelular.
- Definir el proceso de exocitosis y endocitosis, así como describir la contribución de cada uno de ellos a la fisiología celular normal.
- Definir las proteínas que participan en la permeabilidad y el transporte de membrana.
- Describir el transporte y la filtración especializados a través de la pared capilar.
- Identificar diversas modalidades de comunicación intercelular y describir las maneras en que los mensajeros químicos (incluidos los segundos mensajeros) afectan la fisiología celular.
- Definir homeostasis celular.

INTRODUCCIÓN

La célula es la unidad funcional básica de todo organismo. En seres humanos, las células pueden tener un alto grado de especialización tanto en estructura como en función; las células de diferentes órganos son susceptibles de compartir características y funciones. En el capítulo previo, se revisaron algunos principios fundamentales de biofísica y de las estructuras básicas que participan en el catabolismo y el metabolismo celulares. En algunas de estas descripciones, se analizó el modo en que dichas estructuras contribuyen a la fisiología celular básica (p. ej., replicación, transcripción y traducción de ácido desoxirribonucleico [DNA]). En este capítulo, se revisan brevemente algunos aspectos fundamentales de la fisiología celular y molecular. En el siguiente capítulo, se describen datos adicionales con respecto a la especialización celular y la fisiología molecular en lo referente a función inmunitaria y, en los capítulos pertinentes, lo relacionado con diversos órganos.

MORFOLOGÍA FUNCIONAL DE LA CÉLULA

Es esencial el conocimiento básico de la biología celular para comprender cómo funcionan los aparatos y los sistemas orgánicos. Un recurso fundamental para analizar los elementos constitutivos de la célula es el microscopio. El microscopio óptico permite observar estructuras de hasta 0.2 μm, en tanto que el microscopio electrónico hace posible la visualización de estructuras de 0.002 μm. Las dimensiones celulares son bastante variables, pero tal resolución deja ver de manera apropiada el modo en que funciona la célula. La disponibilidad de microscopia con fluorescencia, confocal y otros tipos de microscopia, en conjunción con sondas especiales para la revisión estática y dinámica de estructuras celulares, han ampliado aún más el conocimiento acerca de las estructuras y la función celulares. Avances revolucionarios en la biofísica, la bioquímica y las técnicas de biología molecular han contribuido en gran medida al conocimiento vinculado con la célula.

Es considerable la especialización de las células en varios órganos y ninguna célula puede denominarse “típica” con respecto a la totalidad de las células corporales. Sin embargo, varias estructuras (**organelos**) son comunes a la mayoría de aquéllas. Estas estructuras se muestran en la figura 2-1, muchas de las cuales pueden

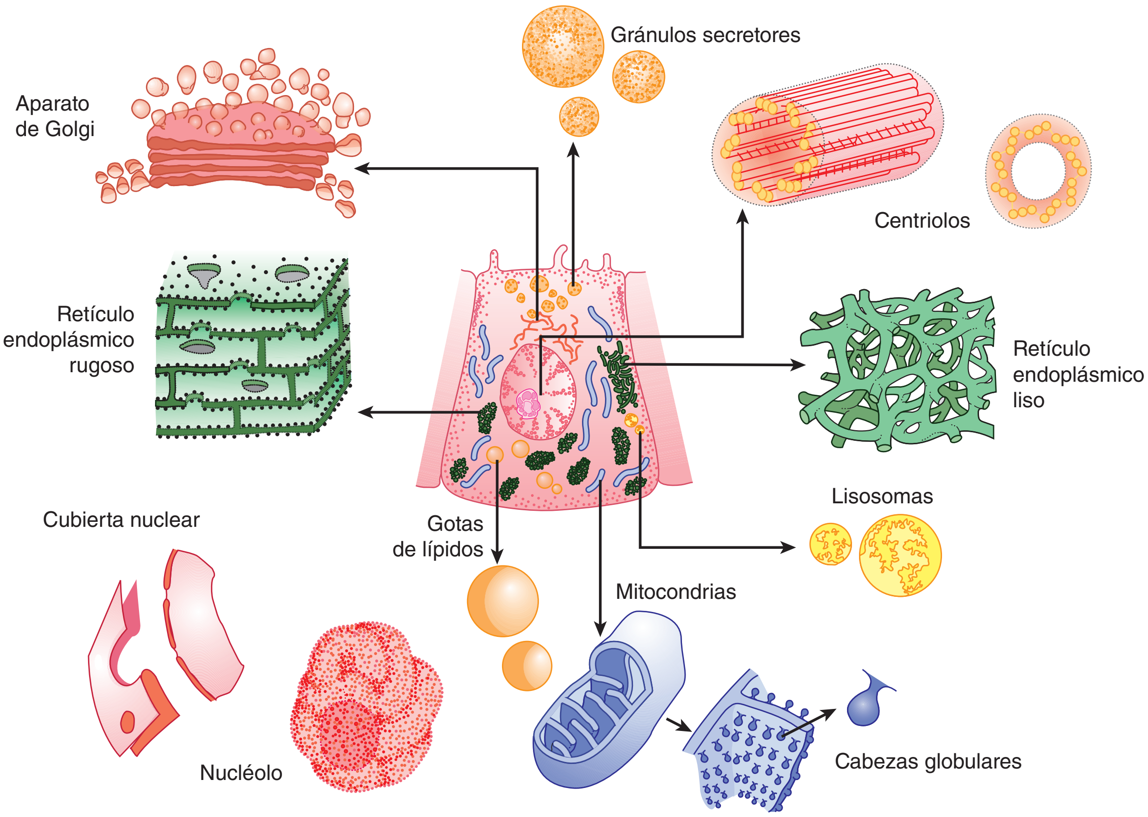


FIGURA 2-1 Diagrama que ilustra una célula hipotética como se observaría con microscopia de luz. Se realizó una ampliación de los organelos individuales para una revisión más cercana. (Adaptada de Bloom and Fawcett. Reproducida con permiso de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. McGraw-Hill, 1998.)

aislarse por medio de ultracentrifugado combinado con otras técnicas. Cuando las células son objeto de procesos de homogeneización y la suspensión obtenida se centrifuga, los núcleos se sedimentan en primer lugar, seguidos por las mitocondrias. La centrifugación de alta velocidad que genera fuerzas de 100 000 veces la gravedad o más, hace posible la segmentación de una fracción constituida por gránulos denominados **microsomas**. Esta fracción incluye organelos como **ribosomas** y **peroxisomas**.

MEMBRANAS CELULARES

La membrana que rodea a la célula es una estructura notable. Está constituida por lípidos y proteínas y es semipermeable, lo cual permite el paso de algunas sustancias a través de ella al tiempo que evita el paso de otras. No obstante, su permeabilidad puede variar porque contiene numerosos conductos regulados y otras proteínas de transporte que pueden cambiar la cantidad de sustancias que la atraviesan. En general, se le denomina **membrana plasmática**. El núcleo y otros organelos en la célula están limitados por estructuras membranosas similares.

La estructura química de las membranas y sus propiedades varían de manera considerable de una ubicación a otra, pero comparten algunas características. En general, aquéllas tienen un espesor cercano a 7.5 nm (75 Å). Los principales lípidos son fosfolípidos, como fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. La forma de las moléculas de fosfolípidos refleja sus propiedades de solubilidad: un extremo de la molécula contiene una porción fosfato, la cual es relativamente soluble en agua (polar, **hidrofílica**) y, el otro extremo, que es relativamente insoluble en dicha sustancia (no polar, **hidrófoba**). El poseer propiedades hidrofílica e hidrófoba hace de los lípidos moléculas **anfipáticas**. En la membrana, los extremos hidrófilos de las moléculas están expuestos al entorno acuoso que rodea el exterior de las células y el citoplasma acuoso; los extremos hidrófobos se encuentran en contacto con la región interior de la membrana, la cual posee bajo contenido de agua (fig. 2-2). En las células **procariotas** (p. ej., bacterias en las cuales no hay núcleo), las membranas son relativamente simples, mientras que en las células **eucariotas** (que contienen núcleo), las membranas celulares poseen varios glucoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol además de los fosfolípidos y la fosfatidilcolina.

Diferentes proteínas están incluidas en la membrana. Se encuentran como unidades globulares separadas y muchas pasan a través de la membrana **(proteínas integrales)**, en tanto que otras (**proteínas periféricas)** se observan incrustadas dentro y fuera de la membrana (fig. 2-2). La cantidad de proteínas varía de manera significativa con la función de la membrana, pero constituyen hasta casi 50% de la masa de la membrana; es decir, hay aproximadamente una molécula de proteína por 50 moléculas de fosfolípidos, las cuales son mucho más pequeñas. Las proteínas en la membrana tienen diversas funciones. Algunas son **moléculas de adhesión celular** que fijan la célula con las células vecinas o con la lámina basal. Otras proteínas funcionan como **bombas** que transportan iones de manera activa a través de la membrana. Hay proteínas que actúan como **transportadores**

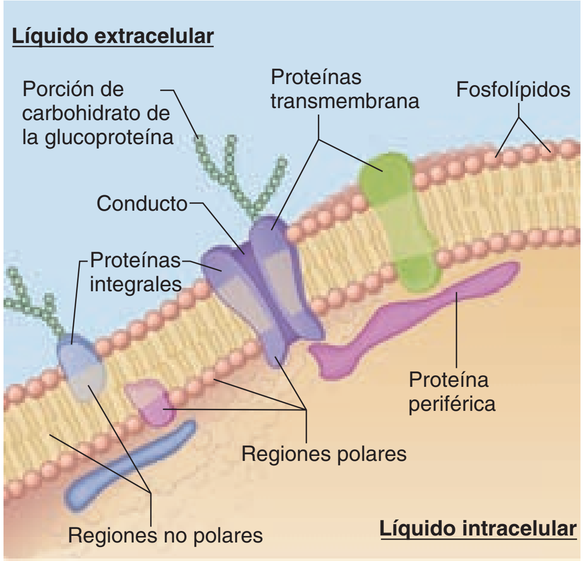

Líquido extracelular
Porción de carbohidrato de la glucoproteína
Proteínas transmembrana
Fosfolípidos
Conducto
Proteínas integrales
Proteína periférica
Regiones polares
Regiones no polares
Líquido intracelular

FIGURA 2-2 Organización de la bicapa de fosfolípidos y de las proteínas relacionadas en una membrana biológica. Cada molécula de fosfolípidos tiene dos cadenas de ácidos grasos (líneas onduladas) unidas a un fosfato (círculos claros). Las proteínas se muestran como glóbulos coloreados irregulares. Muchas son proteínas integrales, las cuales se extienden hacia la membrana pero se unen proteínas periféricas al interior o al exterior de la membrana (no se muestran). Con fines de claridad, se omitió la representación de las proteínas específicas unidas y del colesterol. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang K: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

al desplazar sustancias contra su gradiente de concentración mediante difusión facilitada. Otros más son **conductos iónicos**, que cuando se activan, permiten el paso de iones hacia el interior o del exterior de la célula. Más adelante, se revisan las funciones de las bombas, los transportadores y los conductos iónicos en el transporte a través de la membrana celular. Otro grupo de proteínas actúa como **receptores**, a los cuales se unen **ligandos** o moléculas mensajeras y que inician cambios fisiológicos en el interior de la célula. Las proteínas también se desempeñan como **enzimas**, al catalizar reacciones en la superficie de la membrana. Más adelante en este capítulo, se revisan ejemplos de cada uno de estos grupos.

Las porciones sin carga, hidrófobas, de las proteínas suelen ubicarse en el interior de la membrana, en tanto que aquellas con carga y, por tanto, hidrofílicas, se ubican en la superficie. Las proteínas periféricas se hallan unidas a la superficie de la membrana de varias maneras. Una modalidad habitual es la unión a formas glucosiladas de fosfatidilinositol. Las proteínas sostenidas por estas **anclas de glucosilfosfatidilinositol (GPI)** (fig. 2-3) incluyen enzimas, como fosfatasa alcalina, varios antígenos y numerosas moléculas de adhesión, así como tres proteínas que antagonizan la lisis celular por medio del complemento. En seres humanos, se han descrito más de 45 proteínas de superficie celular unidas a glucosilfosfatidilinositol. Otras proteínas se encuentran combinadas con lípidos, es decir, tienen lípidos específicos unidos a ellas (fig. 2-3). Las proteínas pueden hallarse **miristoladas**, **palmitoiladas** o **preniladas** (es decir, tienen unidos grupos geranilgeranilo o farnesilo).

La estructura proteínica (y el contenido particular de las enzimas) de las membranas biológicas varía de una célula a otra, pero también en la misma célula. Por ejemplo, algunas de las enzimas incrustadas en la membrana celular son diferentes de las que se encuentran en las membranas mitocondriales. En las células epiteliales, las enzimas a la membrana celular sobre la superficie mucosa difieren de las halladas en la membrana celular

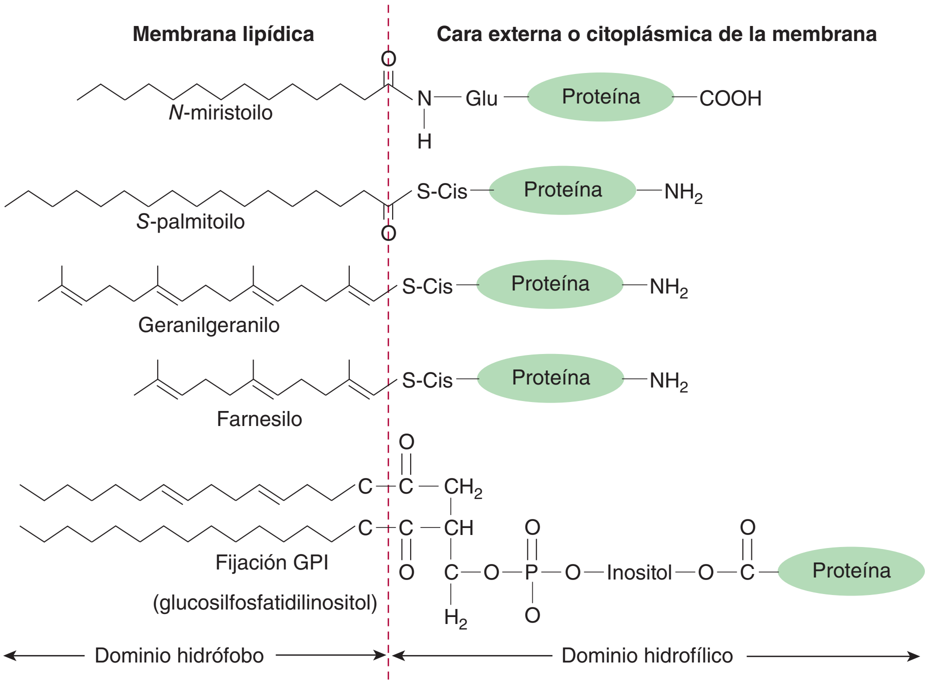

Membrana lipídica
Cara externa o citoplásmica de la membrana
O
N
Glu
Proteína
COOH
H
N-miristoilo
S-Cis
Proteína
NH_2
S-palmitoilo
O
S-Cis
Proteína
NH_2
Geranilgeranilo
S-Cis
Proteína
NH_2
Farnesilo
O
C
C
CH_2
C
C
CH
O
O
O
C
O
P
O
Inositol
O
C
Proteína
Fijación GPI
(glucosilfosfatidilinositol)
H_2
O
Dominio hidrófobo
Dominio hidrofílico

FIGURA 2-3 Uniones de proteínas a los lípidos de la membrana. Algunos lípidos están unidos por sus extremos amino terminal y otros por el extremo carboxilo terminal. Muchos se unen a través de formas glucosiladas o con fosfatidilinositol (fijación glucosilfosfatidilinositol). (Reproducida con autorización de Fuller GM, Shields D: *Molecular Basis of Medical Cell Biology*. McGraw-Hill, 1998.)

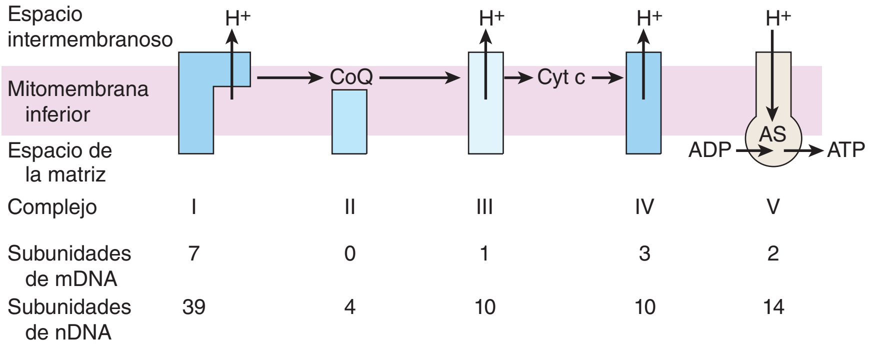


FIGURA 2-4 **Componentes de la fosforilación oxidativa en la mitocondria y sus orígenes.** Los complejos enzimáticos del I al IV convierten los fragmentos metabólicos de dos carbonos a dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) con bombeo de los protones (H^+) al espacio intermembranoso. Las proteínas difunden de nuevo al espacio de la matriz a través del complejo V, sintasa de ATP (AS), en el cual el difosfato de adenosina (ADP) se convierte en ATP (ATP). Los complejos enzimáticos están constituidos por subunidades codificadas por DNA mitocondrial (mDNA) y ácido desoxirribonucleico nuclear (nDNA) y en la figura se muestra la contribución de cada DNA a los complejos.

en los bordes basal y externo de las células; es decir, las células están **polarizadas** y dicha polarización hace posible el transporte a través del epitelio. Las membranas son estructuras dinámicas y sus elementos constitutivos se renuevan en modo constante a diferentes tasas de velocidad. Algunas proteínas están fijas al citoesqueleto, en tanto que otras se desplazan en sentido lateral en la membrana.

Por debajo de la mayoría de las células, se observa una capa delgada, mal delimitada con algunas fibrillas que, en conjunto, constituyen la **membrana basal** o, de manera más apropiada, la **lámina basal**. Esta última y, de modo más general, la matriz extracelular están constituidas por muchas proteínas que las mantienen unidas, regulan su desarrollo y determinan su crecimiento. Éstas incluyen colágena, lamininas, fibronectina, tenascina y varios proteoglucanos.

MITOCONDRIA

Hace más de 1 000 millones de años, las bacterias aerobias fueron incorporadas por células eucariotas y se transformaron en **mitocondrias**, lo cual proporcionó a dichas células la habilidad de sintetizar compuestos de trifosfato de adenosina (ATP) ricos en energía a través de la **fosforilación oxidativa**. La mitocondria desempeña otras funciones, incluida una participación en la regulación de la **apoptosis** (muerte celular programada), pero la función más importante es la fosforilación oxidativa. Cada célula eucariota puede tener cientos o miles de mitocondrias. En los mamíferos, casi siempre se les ilustra cómo organelos con forma cilíndrica (fig. 2-1), pero su conformación quizá sea bastante dinámica. Cada mitocondria tiene una membrana externa, un espacio intermembranoso, una membrana interna, la cual se pliega para formar estructuras con aspecto de anaqueles (**crestas**), así como una matriz central. El complejo enzimático que participa en la fosforilación oxidativa se encuentra alineado sobre las crestas (fig. 2-4).

Concordante con su origen a partir de bacterias aerobias, las mitocondrias poseen su propio genoma. Hay significativamente menos ácido desoxirribonucleico en el genoma mitocondrial que en el genoma nuclear, y 99% de las proteínas en la mitocondria es producto de genes nucleares, pero el DNA mitocondrial es fundamental para la existencia de algunos componentes fundamentales de la vía de la fosforilación oxidativa. De manera específica, el DNA mitocondrial de los seres humanos es una molécula circular de doble tira que contiene casi 16 500 pares de bases (comparada con más de 1 000 millones en el DNA nuclear). Codifica 13 subunidades proteínicas que están relacionadas con proteínas codificadas por genes nucleares para dar origen a cuatro complejos enzimáticos, dos ácidos ribonucleicos ribosómicos y 22 ácidos ribonucleicos de transferencia, los cuales son necesarios para la síntesis proteínica en los ribosomas intramitocondriales.

El complejo enzimático causante de la fosforilación oxidativa ilustra las interacciones entre los productos de los genomas mitocondrial y nuclear. Por ejemplo, el complejo I, deshidrogenasa de dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADH) reducida, está constituido por siete subunidades proteínicas codificadas por el DNA mitocondrial y 39 subunidades codificadas por el DNA nuclear. El origen de las subunidades en los otros complejos se muestra en la figura 2-4. El complejo II (deshidrogenasa de succinato-oxidorreductasa de ubiquinona), el complejo III (oxidorreductasa de ubiquinona-citocromo c) y el complejo IV (oxidasa de citocromo c) actúan con el complejo I, con la coenzima Q y el citocromo c, para convertir los metabolitos a CO_2 y agua. Los complejos I, III y IV bombean protones (H^+) en el espacio intermembranoso durante esta transferencia de electrones. Los protones fluyen siguiendo su gradiente electroquímico a través del complejo V, la sintasa de ATP, la cual aprovecha esta energía para producir ATP.

En el cigoto, las mitocondrias se derivan del óvulo y, por tanto, su herencia es de tipo materno. Esta herencia materna se ha utilizado como un recurso para establecer la vía de evolución de la descendencia. La mitocondria tiene un sistema de reparación de DNA ineficaz y la tasa de mutación para el DNA mitocondrial es de casi 10 veces la tasa para el DNA nuclear. Gran número de enfermedades relativamente poco frecuentes se han rastreado hasta llegar a mutaciones en el DNA mitocondrial. Éstas incluyen la mayoría de los trastornos hísticos con altas tasas metabólicas en las cuales hay alteraciones en la producción de energía como consecuencia de las anomalías en la generación de ATP.

LISOSOMAS

En el citoplasma de la célula, se observan estructuras irregulares rodeadas por una membrana. El interior de estas estructuras, denominadas **lisosomas** es más ácido que el resto del citoplasma y el material externo, como las bacterias que sufrieron endocitosis y

CUADRO 2-1 Algunas de las enzimas que se encuentran en lisosomas y los componentes celulares que constituyen su sustrato

Enzima	Sustrato
Ribonucleasa	RNA
Desoxirribonucleasa	DNA
Fosfatasa	Ésteres de fosfato
Glucosidasas	Carbohidratos complejos; glucósidos y polisacáridos
Arilsulfatasas	Ésteres de sulfato
Colagenasas	Colágenas
Catepsinas	Proteínas

RNA, ácido ribonucleico; DNA, ácido desoxirribonucleico.

los componentes celulares desgastados digeridos dentro de aquéllos. El interior se mantiene con pH ácido por la actividad de la **bomba de protones** o H^+, **trifosfatasa de adenosina** (**ATPasa**). Esta proteína integral de membrana utiliza la energía del ATP para desplazar protones del citosol en contra de su gradiente electroquímico y conservar la acidez relativa de los lisosomas, cercana a un pH de 5.0. Los lisosomas pueden contener más de 40 tipos de enzimas hidrolíticas, algunas de las cuales se enumeran en el cuadro 2-1. No es de sorprender que todas estas enzimas sean hidrolasas ácidas, cuya función es mejor en el pH ácido que se encuentra en el compartimiento lisosómico. Ésta quizá sea una característica de seguridad para la célula; si los lisosomas se rompen y liberan su contenido, las enzimas no serían eficaces a un pH citosólico casi neutro (7.2) y, por tanto, no podrían digerir las enzimas citosólicas con las que pudieran tener contacto. Las enfermedades relacionadas con disfunción lisosómica se revisan en el recuadro clínico 2-1.

PEROXISOMAS

Éstos tienen un diámetro de 0.5 µm, se encuentran rodeados por una membrana y contienen enzimas que pueden producir H_2O_2 (**oxidasas**) o desdoblamiento (**catalasas**). Las proteínas se dirigen al peroxisoma por secuencia de señales única con la ayuda de proteínas chaperones, las **peroxinas**. La membrana del peroxisoma contiene varias proteínas específicas para peroxisomas que participan en el transporte de sustancias hacia el interior y el exterior de la matriz del peroxisoma. La matriz contiene más de 40 enzimas que trabajan en conjunto con las que se encuentran fuera del peroxisoma con la función de catalizar diversas reacciones anabólicas y catabólicas (p. ej., desdoblamiento de lípidos). Los peroxisomas pueden formarse por la gemación del retículo endoplásmico o mediante división. Varios compuestos sintéticos en apariencia originan proliferación de los peroxisomas al actuar sobre los receptores en el núcleo celular. Estos **receptores activados de la proliferación del peroxisoma (PPAR)** son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Cuando se activan, se unen al ácido desoxirribonucleico y generan cambios en la producción de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). Los efectos conocidos de los receptores activados de la proliferación del peroxisoma son amplios y pueden afectar la mayoría de los tejidos y los órganos.

RECUADRO CLÍNICO 2-1

Enfermedades lisosómicas

Cuando hay ausencia congénita de una enzima lisosómica, los lisosomas aumentan de tamaño con el material que suele ser desdoblado por las enzimas. Esto finalmente conduce a una **enfermedad por almacenamiento lisosómico**. Por ejemplo, la deficiencia de galactosidasa α A causa enfermedad de Fabry, la deficiencia de galactocerebrosidasa β origina enfermedad de Gaucher. Estas entidades patológicas son poco frecuentes, pero son graves y pueden ser letales. Otro ejemplo es la enfermedad por almacenamiento lisosómico denominada enfermedad de Tay-Sachs, la cual genera retraso mental y ceguera; el trastorno es causado por la falta de hexosaminidasa A, una enzima lisosómica que cataliza el desdoblamiento de los gangliósidos (derivados de los ácidos grasos).

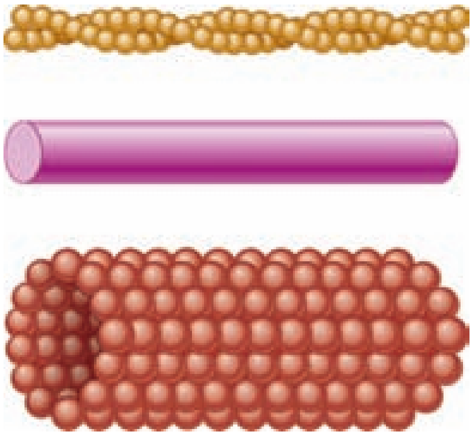
CITOESQUELETO

Todas las células tienen un **citoesqueleto**, un sistema de fibras que mantiene la estructura de la célula al tiempo que hace posible cambiar su forma, así como el movimiento. El citoesqueleto está constituido sobre todo por **microtúbulos, filamentos intermedios** y **microfilamentos** (fig. 2-5), junto con proteínas que las anclan y las conservan unidas. Además, las proteínas y los organelos se desplazan a lo largo de microtúbulos y microfilamentos de una a otra parte de la célula, impulsados por motores moleculares.

Los **microtúbulos** (figs. 2-5 y 2-6) son estructuras largas, huecas, con paredes de 5 nm que rodean a una cavidad de 15 nm de diámetro. Están constituidos por dos subunidades de proteínas globulares: tubulina α y β. Una tercera subunidad, tubulina γ, se relaciona con la producción de microtúbulos por los centrosomas. Las subunidades α y β forman heterodímeros que se agregan para constituir tubos largos formados por anillos apilados y cada anillo, por lo regular, contiene 13 subunidades. Los túbulos interactúan con GTP para facilitar su formación. Tal vez se añadan subunidades de microtúbulos en ambos extremos, pero aquéllos son polares y el ensamblaje predomina en el extremo positivo, mientras que en el extremo negativo es preponderante el desacoplamiento. Ambos procesos aparecen de manera simultánea *in vitro*. El crecimiento de los microtúbulos es sensible a la temperatura (se favorece el desacoplamiento en situaciones de temperaturas bajas) y está supeditado al control de diversos factores celulares que pueden interactuar de manera directa con los microtúbulos en la célula.

Por el ensamblaje y el desacoplamiento constantes, los microtúbulos son porciones dinámicas del esqueleto celular. Éstos proporcionan la guía sobre la cual moléculas diferentes desplazan vesículas, organelos, gránulos secretores y mitocondrias de una parte de la célula a otra. Asimismo, forman los husos que desplazan los cromosomas durante la mitosis. La carga puede ser transportada en ambos sentidos a lo largo de los microtúbulos.

Hay fármacos disponibles que alteran la función celular mediante la interacción con los microtúbulos. Se evita el ensamblaje de estos últimos por medio de la actividad de la colquicina y la vinblastina. El **paclitaxel** es un fármaco antineoplásico que se une a los microtúbulos y los torna estables, de modo que los



Filamentos del citoesqueleto	Diámetro (nm)	Subunidad proteínica
Microfilamento	7	Actina
Filamento intermedio	10	Varias proteínas
Microtúbulo	25	Tubulina

FIGURA 2-5 **Elementos del citoesqueleto celular.** Las imágenes muestran los principales elementos del citoesqueleto en el lado izquierdo, con las propiedades básicas de estos elementos en las columnas de la derecha. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

organelos no puedan desplazarse; no se forman los husos mitóticos y las células mueren.

Los **filamentos intermedios** (figs. 2-5 y 2-6) tienen 8 a 14 nm de diámetro y están constituidos por varias subunidades. Algunos de estos filamentos conectan la membrana nuclear con la membrana celular. Forman un andamiaje flexible para la célula y ayudan en la resistencia a la presión externa. En su ausencia, la célula se rompe con mayor facilidad y cuando son anormales en seres humanos, con frecuencia aparecen ampollas en la piel. Las proteínas que forman filamentos intermedios son específicas para el tipo celular y, por tanto, de manera habitual se emplean como marcadores celulares. Por ejemplo, la vimentina es un filamento intermedio importante en los fibroblastos, en tanto que la citoqueratina se expresa en las células epiteliales.

Los **microfilamentos** (figs. 2-5 y 2-6) son fibras sólidas largas con diámetro de 4 a 6 nm y que están constituidos por **actina**. Aunque esta última se vincula más a menudo con la contracción muscular, está presente en todos los tipos de células. Es la proteína más abundante en las células de mamíferos, conformando en ocasiones hasta 15% de las proteínas totales en la célula. Su estructura está muy conservada; por ejemplo, 88% de la secuencia de aminoácidos en la actina de levaduras y conejos es idéntico. Los filamentos de actina se polimerizan y despolimerizan *in vivo* y con frecuencia se ha observado polimerización en un extremo del filamento en tanto ocurre despolimerización en el otro extremo. El término **filamentos (F) de actina** se refiere a los microfilamentos intactos, en tanto que el término **actina globular (G)** denomina a las subunidades de actina no polimerizada. Las fibras de actina F se unen a varias partes del citoesqueleto y pueden interactuar de modo directo o indirecto con proteínas unidas a la membrana. Dichas fibras alcanzan las puntas de las microvellosidades sobre las células epiteliales de la mucosa intestinal. También hay abundantes lamelipodios que las células exteriorizan cuando se desplazan sobre superficies. Los filamentos de actina interactúan con los receptores de integrina y forman **complejos de adhesión focal**, que actúan como puntos

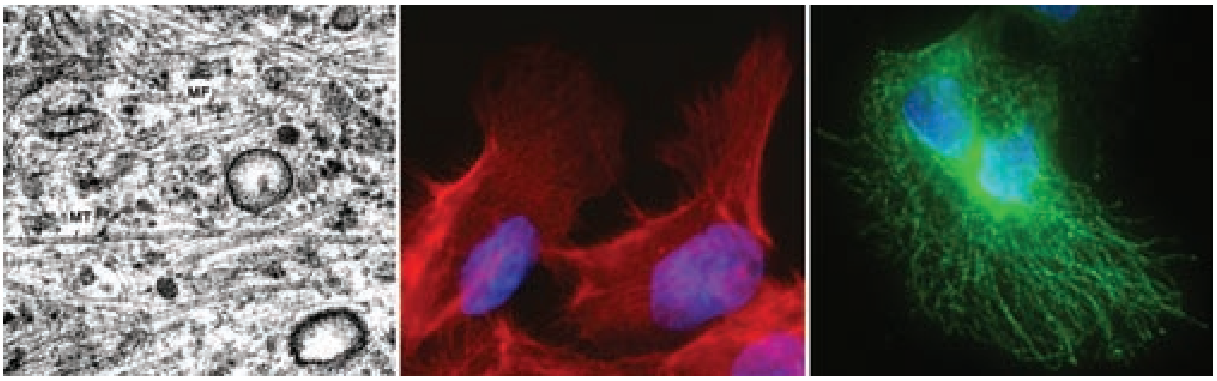


FIGURA 2-6 **Microfilamentos y microtúbulos.** La micrografía electrónica (**izquierda**) del citoplasma de un fibroblasto muestra filamentos de actina (MF) y microtúbulos (MT). (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.) Micrografía de fluorescencia de las células del epitelio respiratorio que muestran microfilamentos de actina teñidos con faloidina (**enmedio**) y microtúbulos que se observan por medio de anticuerpos contra tubulina β (**derecha**). Ambas micrografías de fluorescencia fueron coloreadas, además, con colorante de Hoechst (azul) para visualizar el núcleo. Nótense las diferencias en la estructura del citoesqueleto.

de atracción con la superficie sobre la cual la célula se impulsa. Además, algunos motores moleculares utilizan microfilamentos como puntos de apoyo.

MOTORES MOLECULARES

Los motores moleculares que mueven proteínas, organelos y otras estructuras celulares (los cuales en conjunto se denominan "carga") hacia todas las partes de la célula comprenden las ATPasas de 100 a 500 kDa. Éstas se unen a su carga en un extremo de la molécula y a microtúbulos o a polímeros de actina en el otro extremo, que con frecuencia se refieren como "cabeza". Convierten la energía del ATP en movimiento a lo largo del citoesqueleto, transportando su carga con ellos. Hay tres superfamilias de motores moleculares: **cinesina, dineínas** y **miosina**. Los ejemplos de proteínas individuales de cada superfamilia se muestran en la figura 2-7. Es importante notar que hay una variación amplia entre los miembros de la superfamilia, lo cual hace posible la especialización de la función (p. ej., elección de la carga, tipo de filamento del citoesqueleto, dirección del movimiento o combinaciones de estas funciones).

La forma convencional de la **cinesina** corresponde a una molécula de doble cabeza que tiende a desplazar su carga hacia el "extremo positivo" de los microtúbulos. Un extremo se une al microtúbulo y más tarde dobla su cuello, mientras otra cabeza se balancea hacia adelante y se une, con lo cual genera un movimiento casi continuo. Algunas cinesinas se relacionan con la mitosis y la meiosis; otras realizan diferentes funciones, que incluyen, en algunos casos, el desplazamiento de la carga al "extremo negativo" de los microtúbulos. Las **dineínas** poseen dos cabezas, con sus cuellos embebidos en un complejo de proteínas. Las **dineínas citoplásmicas** tienen una función similar a la de la cinesina convencional, excepto que tienden a desplazar las partículas y las membranas hacia el extremo negativo de los microtúbulos. Las múltiples formas de **miosina** en el organismo se dividen en 18 clases. Las cabezas de las moléculas de miosina se unen a la actina y producen movimiento por curvado de sus regiones del cuello (miosina II) o se desplaza a lo largo de los microfilamentos, una cabeza después de otra (miosina V). De este modo, ellas realizan funciones tan diversas como la contracción muscular y la migración celular.

CENTROSOMAS

En el citoplasma de células animales eucariotas, cerca del núcleo se encuentra el **centrosoma**, el cual está constituido por dos **centriolos** y **material pericentriolar** amorfo circundante. Los centriolos son cilindros cortos dispuestos de modo tal que forman ángulos rectos uno respecto del otro. Los microtúbulos transcurren en sentido longitudinal en grupos de tres en las paredes de cada centriolo (fig. 2-1). Ninguno de estos tripletes se halla espaciado a intervalos regulares alrededor de la circunferencia.

Los centrosomas son **centros organizadores de microtúbulos (MTOC)** que contienen tubulina γ en el material pericentriolar. Cuando una célula se divide, los centrosomas se duplican a sí mismos y los pares se separan hacia los polos del huso mitótico; aquéllos son estructuras que permiten supervisar las etapas de la división celular. En las células multinucleadas, se encuentra un centrosoma cerca de cada núcleo.

CILIOS

Los **cilios** son proyecciones celulares especializadas utilizadas por los microorganismos unicelulares para impulsarse a través de líquido y, por organismos multicelulares, para mover el moco y otras sustancias sobre la superficie de los epitelios. Desde el punto de vista funcional, los cilios son indistintos de los flagelos de los espermatozoides eucariotas. En el interior del cilio, se observa un **axonema** que incluye una disposición singular de nueve dobletes de microtúbulos externos y de dos microtúbulos internos (disposición "9 + 2"). A lo largo de este citoesqueleto, se encuentra **dineína axonémica**. Las interacciones coordinadas entre timina y microtúbulos en el interior del axonema constituyen la base para el movimiento ciliar y de los espermatozoides. En la base del axonema, en su interior, se halla el **cuerpo basal**. Éste posee nueve tripletes de microtúbulos circunferenciales, similar a un centriolo, y hay indicios de que los cuerpos basales y los centriolos se convierten uno en otro.

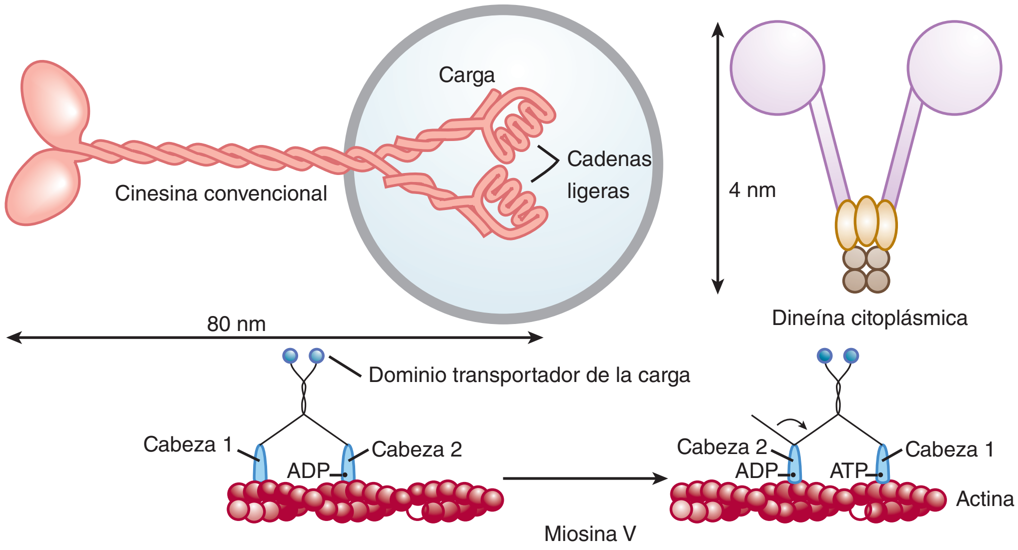


FIGURA 2-7 Tres ejemplos de motores moleculares. Las cinesinas convencionales se observan unidas a la carga, en este caso un organelo unido a la membrana. También se muestra la forma en que la miosina V "se desplaza" a lo largo del microtúbulo. Obsérvese que la cabeza de los motores hidrolizan ATP y utiliza la energía para producir el movimiento. ADP, bifosfato de adenosina.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las células se unen a la lámina basal y una con otra por acción de las **moléculas de adhesión celular (CAM)**, las cuales son parte prominente de las conexiones intercelulares descritas más adelante. Estas proteínas de adhesión han llamado poderosamente la atención en años recientes por su estructura singular y las funciones de señalización de gran importancia en el desarrollo embrionario, así como en la formación del sistema nervioso y otros tejidos, al conservar unidos los tejidos en los adultos, en estados de inflamación y cicatrización de heridas y en las metástasis tumorales. Muchas moléculas de adhesión celular atraviesan la membrana celular y se anclan al citoesqueleto en el interior de la célula. Algunas se unen a moléculas similares que se encuentran en otras células (unión homofílica), en tanto otras se vinculan con moléculas diferentes (unión heterófila). Muchas se unen a **lamininas**, una familia de moléculas con forma de cruz y múltiples dominios de receptor en la matriz extracelular.

La nomenclatura de las moléculas de adhesión celular es un tanto complicada, en parte porque es un campo de rápido crecimiento y por el uso amplio de acrónimos, al igual que en otras áreas de la biología moderna. Sin embargo, las moléculas de adhesión celular pueden dividirse en cuatro familias amplias: 1) **integrinas**, heterodímeros unidos a varios receptores; 2) moléculas de adhesión de la **superfamilia IgG** de las inmunoglobulinas; 3) **caderinas**, moléculas dependientes de Ca^{2+} que median la adhesión celular por reacciones hemofílicas, y 4) **selectinas**, las cuales muestran dominios similares a los de la lectina, que se fijan a los carbohidratos. Las funciones específicas de algunas de estas moléculas se revisan en otros capítulos.

Las moléculas de adhesión celular fijan células con otras vecinas y también transmiten señales hacia el interior y el exterior de la célula. Por ejemplo, las células que pierden su contacto con la matriz extracelular a través de las integrinas, poseen una tasa más alta de apoptosis en comparación con las células que se hallan fijas; las interacciones entre las integrinas y el citoesqueleto participan en el movimiento celular.

CONEXIONES INTERCELULARES

En general, las uniones intercelulares formadas entre las células en los tejidos pueden dividirse en dos grupos: uniones que fijan células entre sí y con los tejidos circundantes, y uniones que permiten la transferencia de iones y otras moléculas de una célula a otra. Los tipos de uniones que mantienen juntas a las células y proporcionan fuerza y estabilidad a éstas incluyen las **uniones estrechas**, también conocida como **zónula de oclusión** (fig. 2-8). El **desmosoma** y la **zónula de adherencia** también ayudan a conservar las células unidas; en cambio, el **hemidesmosoma** y las **adherencias focales** unen a las células con sus láminas basales. Las **uniones intercelulares comunicantes** forman un "conducto" citoplásmico para la difusión de moléculas pequeñas (menores de 1 000 Da) entre dos células vecinas.

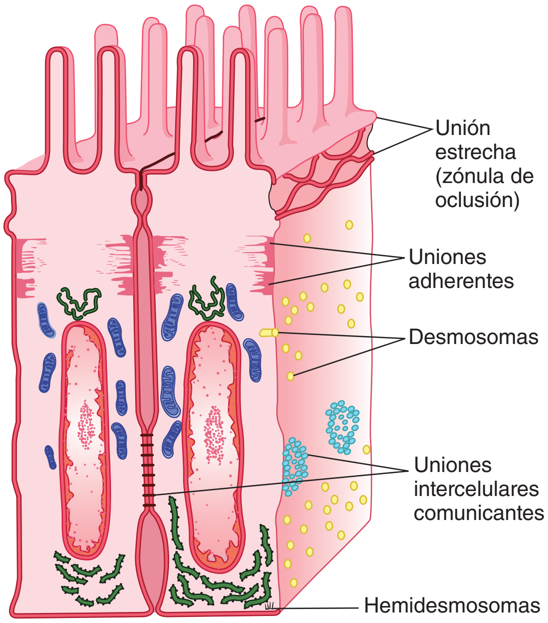

Unión estrecha (zónula de oclusión)
Uniones adherentes
Desmosomas
Uniones intercelulares comunicantes
Hemidesmosomas

FIGURA 2-8 Uniones intracelulares en la mucosa del intestino delgado. Se muestran las uniones estrechas (zónula de oclusión), uniones adherentes, desmosomas, uniones intercelulares comunicantes y hemidesmosomas en sus posiciones relativas en una célula epitelial polarizada.

Por lo regular, las uniones estrechas se hallan rodeadas por bordes apicales de células en epitelios, como la mucosa intestinal, las paredes de los túbulos renales y el plexo coroideo. Tales uniones son importantes para la función de barrera endotelial, las cuales están constituidas por crestas que se adhieren con fuerza en la unión celular, con lo cual casi obliteran el espacio entre las células. Hay tres familias principales de proteínas transmembrana que contribuyen a las uniones estrechas: **ocludina, moléculas de adhesión de la unión** (**JAM**) y **claudinas**, así como varias proteínas más que interactúan en el lado del citosol. Las uniones estrechas permiten el paso de algunos iones y solutos entre células adyacentes (**vía paracelular**) y el grado de la "fuga" varía según sea la parte de la proteína que participe en la formación de la unión estrecha. El flujo extracelular de iones y solutos a través del epitelio en estas uniones constituye una parte significativa del flujo total de iones y solutos. Además, las uniones estrechas evitan el movimiento de proteínas en el plano de la membrana, lo cual ayuda a preservar la distribución diferente de los transportadores y los conductos, en las membranas celulares apical y basolateral que hacen posible el transporte a través del epitelio.

En las células epiteliales, cada zónula adherente suele ser una estructura continua en el lado basal de la zónula de oclusión, y éste es el principal sitio de unión de los microfilamentos intracelulares; la zónula adherente contiene caderinas.

Los desmosomas corresponden a placas que se caracterizan por aposición estrecha de las membranas de dos células adyacentes. Unidos al área engrosada en cada célula, se encuentran los filamentos intermedios, algunos de los cuales transcurren en dirección paralela con la membrana y otros tienen una disposición radial, alejándose de ella. Entre los engrosamientos de la membrana, el espacio intercelular contiene material filamentoso que incluye caderinas y porciones extracelulares de otras proteínas transmembrana.

Los hemidesmosomas presentan un aspecto similar a una placa de adhesión que une a las células con la lámina basal subyacente y que están conectados con los filamentos intermedios intracelulares. Sin embargo, contienen integrinas más que caderinas. La adhesión focal también une las células a sus láminas

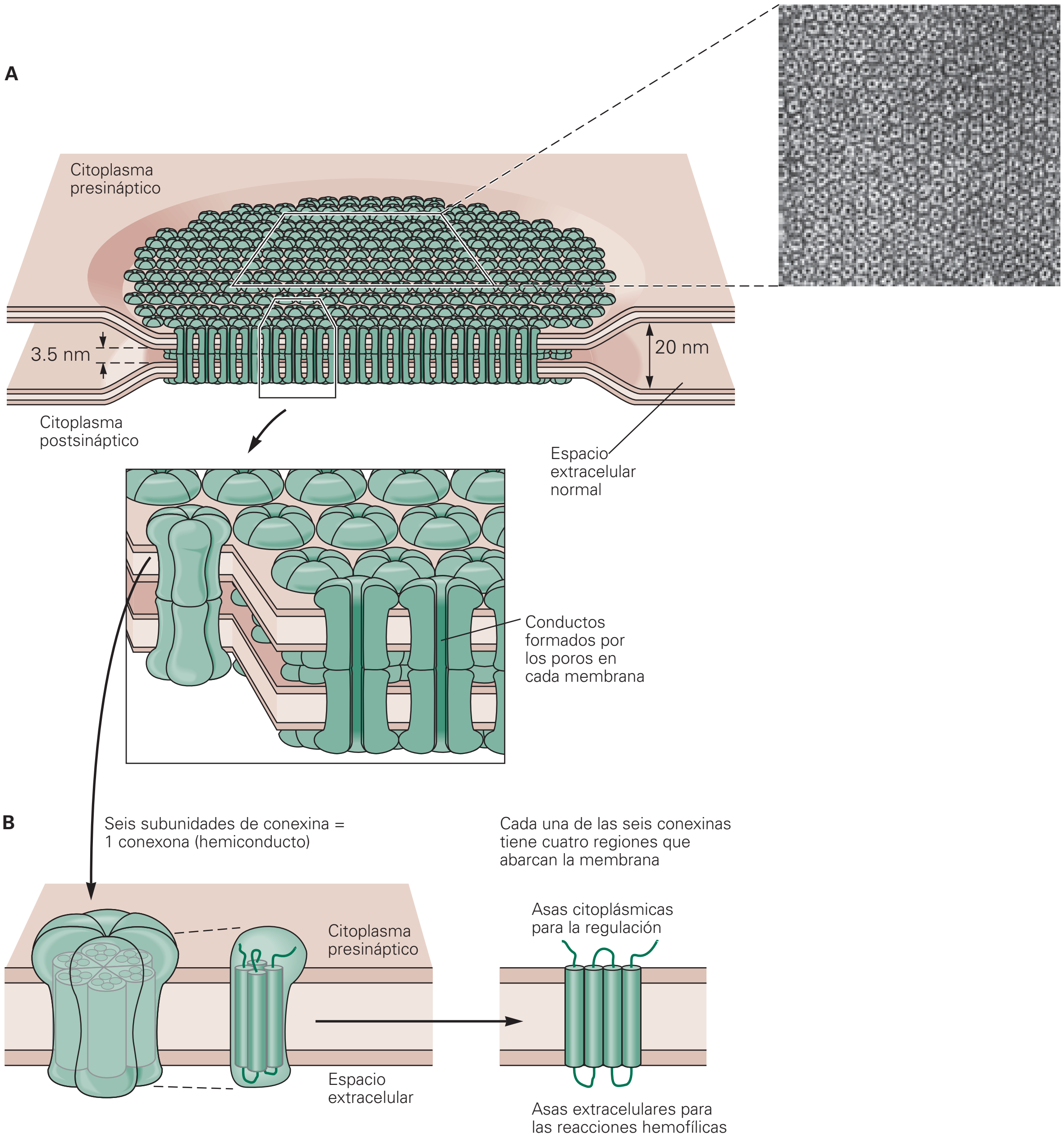

A
Citoplasma
presináptico
3.5 nm
20 nm
Citoplasma
postsináptico
Espacio
extracelular
normal
Conductos
formados por
los poros en
cada membrana
B
Seis subunidades de conexina =
1 conexona (hemiconducto)
Cada una de las seis conexinas
tiene cuatro regiones que
abarcan la membrana
Citoplasma
presináptico
Espacio
extracelular
Asas citoplásmicas
para la regulación
Asas extracelulares para
las reacciones hemofílicas

FIGURA 2-9 **Uniones intercelulares comunicantes que vinculan al citoplasma de dos células. A)** Una placa de uniones intercelulares comunicantes o varias uniones intercomunicantes individuales se muestran para formar poros entre las células, lo cual permite la transferencia de moléculas pequeñas. En el recuadro, se observa una micrografía electrónica de hígado de rata (N. Gilula). **B)** Ilustración topográfica de las conexonas individuales y las correspondientes seis unidades de proteína conexina que atraviesan la membrana. Obsérvese que cada conexina cruza la membrana en cuatro ocasiones. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

basales. Como se mencionó, son estructuras lábiles relacionadas con filamentos de actina en el interior de la célula y que desempeñan una función importante en el movimiento celular.

UNIONES INTERCELULARES COMUNICANTES

En éstas, el espacio intercelular se reduce de 25 a 3 nm y a cada lado de la membrana se encuentran elementos denominados **conexonas** (fig. 2-9). Cada conexona está constituida hasta por seis subunidades proteínicas denominadas **conexinas**, las cuales rodean un conducto que, cuando se halla recubierto con la conexona correspondiente en la célula adyacente, permite que las sustancias pasen entre las células sin ponerse en contacto con el líquido extracelular. El diámetro del conducto suele ser de 2 nm, lo cual hace posible el paso de iones, carbohidratos, aminoácidos y otros solutos con pesos moleculares hasta de 1 000 Da. Las uniones estrechas favorecen la propagación rápida de la actividad eléctrica de una célula a otra, así como el intercambio de varios mensajeros químicos. Sin embargo, las uniones intercelulares comunicantes no son conductos pasivos, inespecíficos. Al menos 20 genes diferentes codifican conexinas en seres humanos, y la mutación en tales genes conduce a enfermedades muy selectivas en cuanto a los tejidos afectados y el tipo de comunicación generado entre las células. Por ejemplo, la **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** es una neuropatía periférica relacionada con la mutación de un gen particular de conexina. Los experimentos en ratones con deleción de una conexina particular mediante manipulación génica o sustitución con una conexina diferente, confirman que las subunidades particulares de conexinas que participan en la producción de conexonas, determinan su permeabilidad y selectividad. En fechas recientes, se ha demostrado que las conexonas pueden emplearse como conductos para liberar moléculas pequeñas del citosol hacia el líquido extracelular.

NÚCLEO Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS

En toda célula eucariota con habilidad para dividirse, se observa un núcleo. Si una célula es cortada por la mitad, la porción sin núcleo finalmente será destruida sin división. El núcleo está constituido en gran medida por **cromosomas**, estructuras que se encuentran en el interior del núcleo y que portan la información genética completa para todas las especies herederas, así como las características individuales del animal. Con la excepción de las células germinativas, los cromosomas se presentan en pares, originalmente uno proveniente de cada padre. Cada cromosoma está constituido por una molécula gigante de **ácido desoxirribonucleico (DNA)**. Una tira de este último tiene casi 2 m de longitud, pero se acomoda en el núcleo gracias a los plegamientos a intervalos alrededor de un centro de proteínas de histona para dar origen a un **nucleosoma**. Hay casi 25 millones de nucleosomas en cada núcleo. La estructura de los cromosomas se ha vinculado con "un collar de cuentas". Las cuentas son los nucleosomas y el DNA entre ellas es la cuerda. La totalidad del complejo de DNA y las proteínas se denomina **cromatina**. Durante la división celular, el enrollamiento en las histonas se hace más laxo, tal vez por acetilación de las histonas, y se tornan visibles los pares de cromosomas, pero entre las divisiones celulares sólo se observa cromatina agrupada en el núcleo. La unidad final de herencia corresponde a los **genes** en los cromosomas. Como se revisó en el capítulo 1, cada gen es una porción de molécula del ácido desoxirribonucleico.

El núcleo de la mayoría de las células contiene un **nucléolo** (fig. 2-1), una acumulación de gránulos ricos en **ácido ribonucleico (RNA)**. En algunas células, el núcleo contiene varias de estas estructuras. El nucléolo es más prominente y numeroso en las células en crecimiento. Aquél es sitio de síntesis de ribosomas, las estructuras en el citoplasma en las cuales se sintetizan las proteínas.

El interior del núcleo tiene un esqueleto de filamentos finos que se encuentran unidos a la **membrana nuclear** o **envoltura** (fig. 2-1), la cual rodea el núcleo. Ésta es una membrana doble y los espacios entre los pliegues se denominan **cisternas perinucleares**. La membrana es permeable sólo a las moléculas pequeñas. No obstante, contiene **complejos de poros nucleares**. Cada complejo tiene ocho repeticiones simétricas y está constituido por casi 100 proteínas organizadas para formar un conducto a través del cual ocurre el transporte de proteínas y de ácido ribonucleico mensajero. Hay muchas vías de transporte; asimismo, se han identificado y aislado proteínas denominadas **importinas** y **exportinas**. Gran parte de la investigación presente se centra en el transporte hacia el interior y el exterior del núcleo y, en un futuro cercano, se logrará una mejor comprensión de este proceso.

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

El **retículo endoplásmico** es una serie compleja de túbulos en el citoplasma de la célula (fig. 2-1). La extremidad interna de su membrana tiene continuidad con un segmento de la membrana nuclear, de forma que, en efecto, esta parte de la membrana nuclear es una cisterna de retículo endoplásmico. Las paredes tubulares se encuentran constituidas por membrana. En el **retículo endoplásmico rugoso** o **granuloso**, los ribosomas se hallan unidos al extremo citoplásmico de la membrana, en tanto el **retículo endoplásmico liso** o **agranular** carece de ribosomas. En el citoplasma, se observan ribosomas libres. El retículo endoplásmico rugoso participa en la síntesis de proteínas y en el plegamiento inicial de cadenas polipeptídicas mediante la formación de puentes de disulfuro. El retículo endoplásmico liso es el sitio de síntesis de esteroides en las células que producen dichas hormonas y corresponde al lugar donde ocurre la desintoxicación en algunas células. El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico modificado que desempeña una función importante en los músculos estriado y cardiaco. En particular, el retículo endoplásmico o sarcoplásmico puede secuestrar iones de Ca^{2+} y permite la liberación de moléculas de señalización en el citosol.

RIBOSOMAS

Estas estructuras en las células eucariotas miden casi 22 por 32 nm. Cada ribosoma está formado por una subunidad grande y una pequeña, las cuales, con base en la tasa de sedimentación durante la ultracentrifugación, reciben el nombre de subunidades 60S y 40S. Los ribosomas son estructuras complejas que contienen muchas proteínas diferentes y al menos tres RNA ribosomales. Son sitios de síntesis proteínica. Los ribosomas que se unen al retículo endoplásmico sintetizan todas las proteínas transmembrana, la mayoría de las proteínas secretadas y casi todas las proteínas que se almacenan en el aparato de Golgi, lisosomas y endosomas. Estas proteínas casi siempre tienen una **señal peptídica** hidrófoba en un extremo (fig. 2-10). Las cadenas polipeptídicas que forman estas proteínas son exteriorizadas hacia el retículo endoplásmico. Los ribosomas libres sintetizan proteínas citoplásmicas, como la hemoglobina y las proteínas halladas en los peroxisomas y las mitocondrias.

APARATO DE GOLGI Y DESPLAZAMIENTO DE VESÍCULAS

El aparato de Golgi es un cúmulo de cavidades (cisternas) rodeadas por membrana, dispuestas de manera similar a una pila de monedas (fig. 2-1). Por lo general, hay seis cavidades en cada aparato, pero puede haber más. Todas las células eucariotas cuentan con uno o más aparatos de Golgi, casi siempre cerca del núcleo. Gran parte de la organización del aparato de Golgi se dirige a la glucosilación apropiada de proteínas y lípidos. Se conocen más de 200 enzimas que funcionan para añadir, retirar o modificar carbohidratos de las proteínas y los lípidos en el aparato de Golgi.

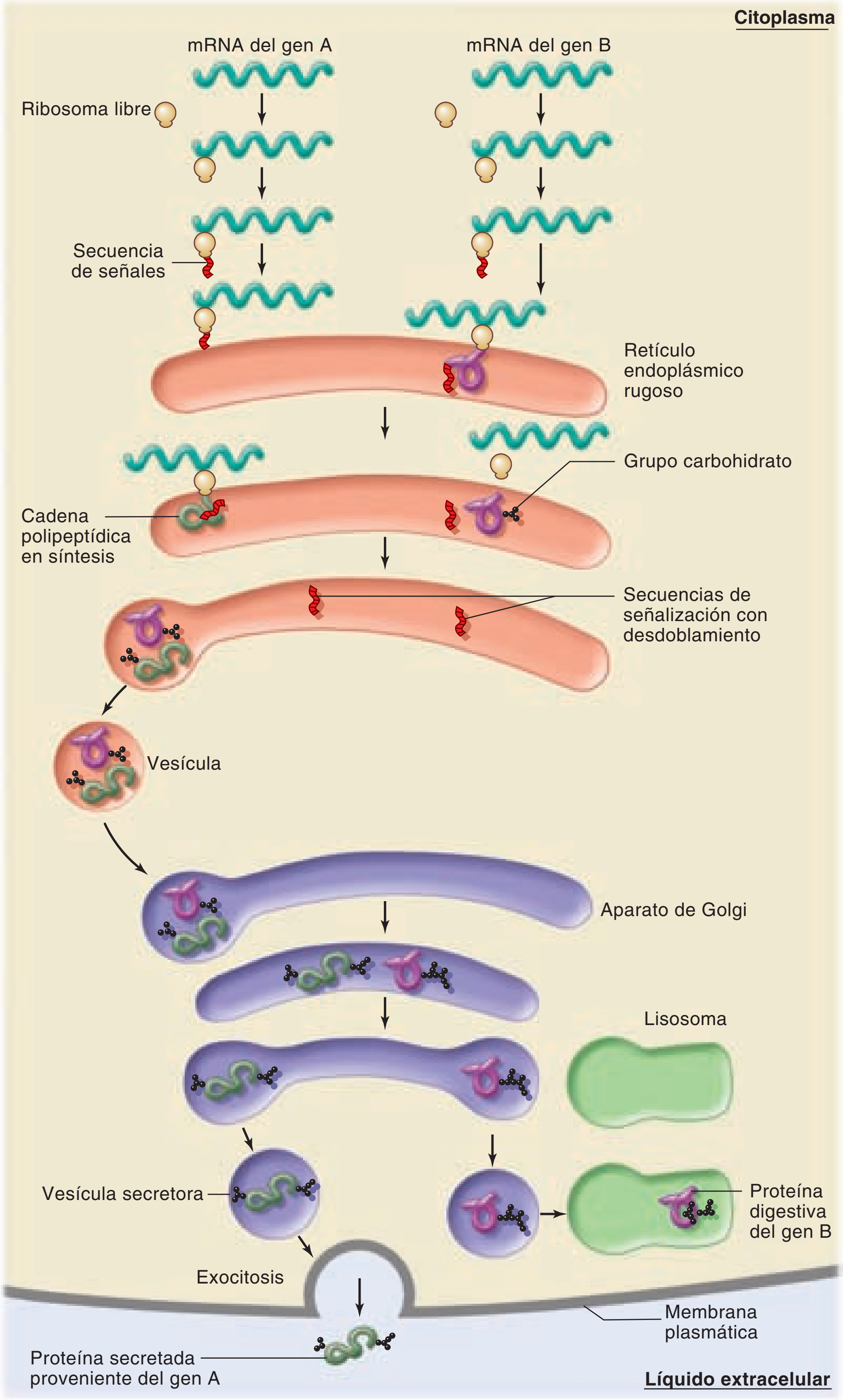

Citoplasma
mRNA del gen A
mRNA del gen B
Ribosoma libre
Secuencia de señales
Retículo endoplásmico rugoso
Grupo carbohidrato
Cadena polipeptídica en síntesis
Secuencias de señalización con desdoblamiento
Vesícula
Aparato de Golgi
Lisosoma
Vesícula secretora
Proteína digestiva del gen B
Exocitosis
Membrana plasmática
Proteína secretada proveniente del gen A
Líquido extracelular

FIGURA 2-10 **Retículo endoplásmico rugoso y traducción de proteínas.** El ácido ribonucleico (RNA) mensajero y los ribosomas se ponen en contacto en el citosol para la traducción. Las proteínas que tienen los péptidos de señalización apropiados inician la traducción y más tarde se vinculan en el retículo endoplásmico (ER) para completar la producción. Los ribosomas son los que dan el aspecto "rugoso" al retículo endoplásmico. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

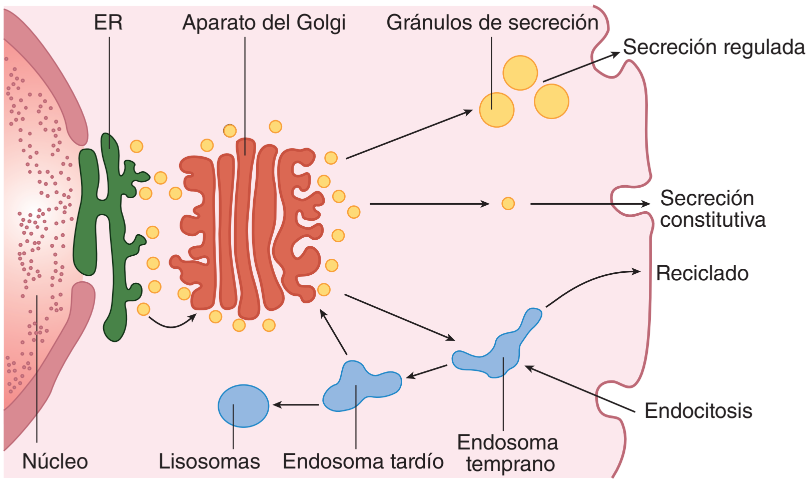


FIGURA 2-11 **Estructuras celulares que participan en el procesamiento de proteínas.** Véase el texto para obtener detalles. ER, retículo endoplásmico.

Este último es una estructura polarizada, con lados *cis* y *trans* (fig. 2-11). Las vesículas membranosas contienen proteínas de síntesis reciente, originadas en el retículo endoplásmico rugoso y se fusionan con la cisterna en el lado *cis* del aparato. Las proteínas pasan a través de otras vesículas hacia la cisterna media y, por último, hacia el lado *trans*, de donde pasan hacia el citoplasma. Del lado *trans* del aparato de Golgi, las vesículas son transportadas hacia los lisosomas y hacia el exterior de la célula a través de vías constitutivas y no constitutivas; en ambos métodos, participa la **exocitosis**. Por el contrario, las vesículas son captadas de la membrana celular por **endocitosis** y pasan a los endosomas, donde son recicladas.

El tránsito vesicular en el aparato de Golgi, y entre otros compartimientos membranosos en la célula, es regulado por una combinación de mecanismos comunes junto con procesos especiales que determinan en qué parte de la célula se ubicarán. Una característica prominente es la participación de un grupo de proteínas reguladoras controladas por la unión a ATP o difosfato de guanosina (GDP) (**proteínas G pequeñas**) relacionadas con el ensamblaje y la liberación. Una segunda característica prominente es la presencia de proteínas denominadas SNARE (por el factor soluble de unión al receptor sensible a N-etilmaleimida). Los v-SNARE (por **v**esícula) sobre la membrana circular interactúan de manera similar a una “llave y su cerradura” con los t-SNARE (por la primera letra en inglés de “***t**arget*” [“blanco”]). Las vesículas individuales también contienen proteínas o lípidos estructurales en su membrana, las cuales ayudan a dirigir los compartimientos membranosos específicos (p. ej., aparato de Golgi, membrana celular).

CONTROL DE CALIDAD

El proceso que participa en la síntesis, el plegamiento y la migración de proteínas a diversas partes de la célula es tan complejo, que sorprende la ausencia de más errores y anomalías. Este proceso funciona tan bien debido a los mecanismos que participan en el “control de calidad” de cada nivel. El DNA dañado se detecta y repara, o bien, se omite su traducción. Asimismo, se verifican diversos RNA durante el proceso de traducción. Por último, cuando una cadena proteínica se encuentra en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, se detectan y desdoblan las proteínas anómalas en los lisosomas y los proteosomas. El resultado neto es una precisión notable en la producción de proteínas necesarias para la función corporal normal.

APOPTOSIS

Además de la división y el crecimiento bajo control genético, las células pueden morir y ser absorbidas también bajo dicho control. Este proceso se denomina **muerte celular programada** o **apoptosis** (del griego, *apo* “a partir de” más *ptosis* “caída”). Es posible llamarlo “suicidio celular” en el sentido que los propios genes de la célula tienen una participación activa en su desaparición. Debe diferenciarse de la necrosis (“destrucción celular”), en la cual se destruyen células sanas por medio de procesos externos, como la inflamación.

La apoptosis es un proceso muy frecuente durante el desarrollo y en la edad adulta. En el sistema nervioso central se generan grandes cantidades de neuronas, las cuales más tarde mueren durante el proceso de remodelación que ocurre en el curso del desarrollo y la formación de sinapsis. En el sistema inmunitario, la apoptosis elimina clonas inapropiadas de las células inmunitarias y participa en los efectos líticos de los glucocorticoides en los linfocitos. La apoptosis es un factor de importancia en procesos como la eliminación de membranas interdigitales en la vida fetal y la regresión de sistemas de conductos a lo largo del desarrollo sexual en el feto. En adultos, participa en el desprendimiento cíclico del endometrio que produce la menstruación. En el epitelio, las células que pierden sus conexiones con la lámina basal y las células vecinas sufren apoptosis. Esto explica la muerte de los enterocitos, los cuales se desprenden de las puntas de las vellosidades intestinales. Tal vez ocurra apoptosis anómala en las enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas, así como en el cáncer. Es de interés que la apoptosis se presente en invertebrados, lo cual incluye nematodos e insectos. No obstante, sus mecanismos moleculares son mucho más complejos que en los vertebrados.

Una vía final común para que ocurra la apoptosis es la activación de las **caspasas**, un grupo de proteasas de cisteína. A la fecha, se han identificado muchas de éstas en mamíferos; en seres humanos, se han encontrado 11. Tales caspasas se observan en las células en forma de proenzimas inactivas, hasta que son activadas por la maquinaria celular. El resultado neto es la fragmentación de ácido desoxirribonucleico, condensación citoplásmica y de la cromatina y, por último, formación de vesículas en la membrana, con destrucción celular y eliminación de los restos celulares por los fagocitos (véase recuadro clínico 2-2).

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Hay varios mecanismos de transporte a través de las membranas celulares. Las vías primarias incluyen exocitosis, endocitosis, movimiento por los conductos iónicos y transportes activos primario y secundario. Cada uno de éstos se describe a continuación.

EXOCITOSIS

Las vesículas que contienen material para eliminar al exterior son conducidas a la membrana celular (fig. 2-11), donde se unen de una manera similar a la descrita en el tránsito vesicular entre el aparato de Golgi a través de los mecanismos v-SNARE/t-SNARE. El área de fusión se rompe, se vierte el contenido de la vesícula hacia el exterior y se deja intacta la membrana celular. Este proceso es la **exocitosis** dependiente de Ca^{2+} (fig. 2-12).

Obsérvese que la secreción a partir de la célula ocurre por dos vías (fig. 2-11). En la **vía no constitutiva**, las proteínas provenientes del aparato de Golgi al inicio son introducidas en gránulos de secreción, donde sucede el procesamiento de prohormonas a hormonas maduras antes de la exocitosis. El otro camino, la **vía constitutiva**, abarca el transporte rápido de proteínas a la membrana celular en la modalidad de vesículas, con poco o ningún procesamiento o almacenamiento. En ocasiones, la vía no constitutiva se conoce como **vía regulada**, pero este término es confuso porque la eliminación hacia el exterior de proteínas por la vía constitutiva también se encuentra regulada.

ENDOCITOSIS

Ésta es el proceso inverso a la exocitosis. Hay varios tipos de endocitosis que reciben su nombre con base en el tamaño de las partículas ingeridas, así como por las necesidades reguladoras para un proceso en particular. Dichos tipos incluyen **fagocitosis, pinocitosis, endocitosis mediada por clatrina, captación dependiente de cavéolas** y **endocitosis no relacionada con clatrina-cavéolas**.

La **fagocitosis** ("comer células") es el proceso por el cual las bacterias, el tejido muerto o el material microscópico son englobados por células, como los leucocitos polimorfonucleares de la sangre. El material hace contacto con la membrana celular, la cual sufre invaginación. El sitio de invaginación se estrecha, dejando el material englobado en una vacuola rodeada por membrana y con la membrana celular intacta. La **pinocitosis** es un proceso similar en el cual las vesículas son de tamaño mucho menor y las sustancias ingeridas se encuentran en solución. La pequeña porción de la membrana que participa en el proceso no debe malinterpretarse, porque una célula que lleva a cabo pinocitosis activa (p. ej., macrófagos) puede ingerir el equivalente a la totalidad de su membrana celular en sólo una hora.

La **endocitosis mediada por clatrina** se observa en indentaciones de la membrana en sitios donde se acumula **clatrina**. Esta última es una molécula trirradiada con una región central (fig. 2-13). Conforme progresa la endocitosis, las moléculas de

RECUADRO CLÍNICO 2-2

Medicina molecular

Las bases fundamentales de aspectos moleculares de la genética, la regulación de la expresión génica y la síntesis de proteína han brindado frutos en la medicina clínica a una tasa acelerada.

Uno de los primeros logros fue la comprensión de los mecanismos por los cuales los antibióticos ejercen sus efectos. Casi todos actúan al inhibir la síntesis de proteínas en uno de los pasos descritos con anterioridad. Los antivíricos se desempeñan de una manera similar; por ejemplo, el aciclovir y el ganciclovir actúan al inhibir la polimerasa de ácido desoxirribonucleico. Algunos de estos fármacos llevan a cabo sus efectos principales en bacterias, en tanto otros inhiben la síntesis de proteínas en las células de otros animales, lo cual abarca a los mamíferos. Esto hace de los antibióticos un método de gran importancia para la investigación y el tratamiento de las infecciones.

Se han identificado anomalías genéticas aisladas que causan más de 600 enfermedades en seres humanos. Muchos de esos trastornos son poco habituales; en cambio, otros son más frecuentes y algunos generan padecimientos graves y, en ocasiones, letales. Ejemplos de éstos comprenden la regulación defectuosa de los conductos de iones cloro en la fibrosis quística y las **repeticiones inestables de trinucleótidos** en varias partes del genoma que causan enfermedad de Huntington, síndrome de cromosoma X frágil y otros trastornos neurológicos. Las anomalías en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial también generan enfermedades en seres humanos, como neuropatía óptica hereditaria de Leber y algunas modalidades de miocardiopatía. No es de sorprender que los aspectos genéticos del cáncer probablemente reciban mayor atención a la fecha. Algunos tumores son originados por **oncogenes**, genes que portan las células con cáncer y que causan la aparición de sus efectos malignos. Estos genes se derivan de mutaciones somáticas de **protooncogenes** con relación estrecha, los cuales corresponden a genes normales que controlan el crecimiento. Se han descrito más de 100 oncogenes. Otro grupo de genes produce proteínas que suprimen los tumores, y se han descrito más de 10 de estos **genes de supresión tumoral**. El más estudiado de ellos es el gen p53 en el cromosoma humano 17. La proteína de p53 es creada por un gen que desencadena la apoptosis. También constituye un factor de transcripción nuclear que parece incrementar la producción de proteínas de 21 kDa que bloquean dos enzimas del ciclo celular, lo cual hace más lento el ciclo y propicia la reparación de las mutaciones y de otras anomalías en el ácido desoxirribonucleico. El gen p53 se encuentra mutado hasta en 50% de los cánceres de seres humanos, con la generación de proteínas p53 que no reducen la velocidad del ciclo celular y hacen posible la persistencia de otras mutaciones en el ácido desoxirribonucleico. Las mutaciones acumuladas finalmente causan cáncer.

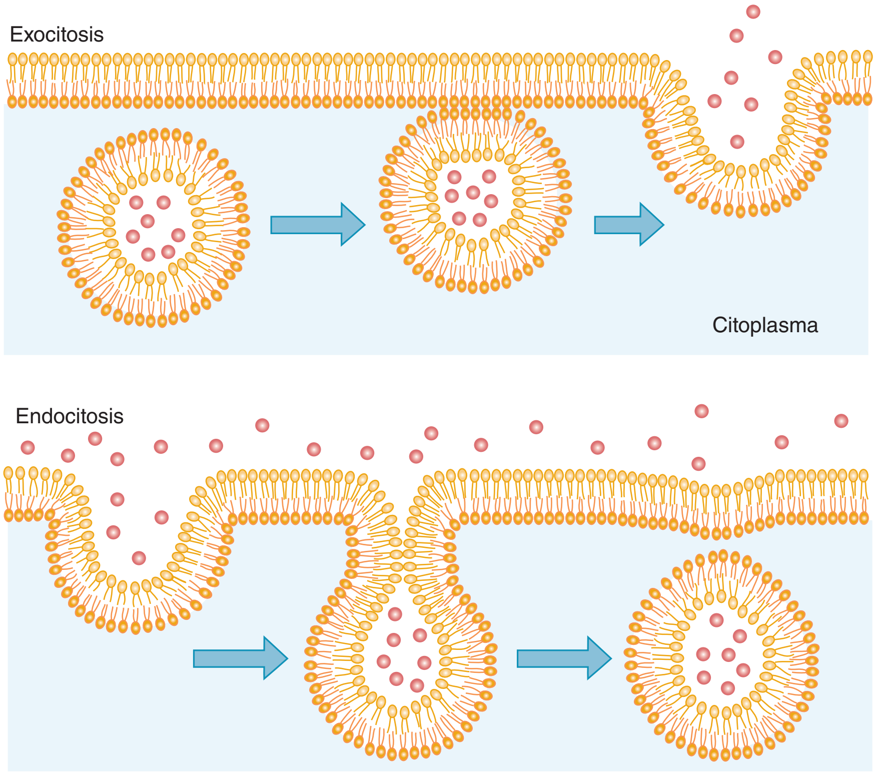


FIGURA 2-12 **Exocitosis y endocitosis.** Obsérvese que en la exocitosis el lado citoplásmico de las dos membranas se fusiona, en tanto en la endocitosis se fusionan los lados no citoplásmicos. (Reproducida con autorización de Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. Garland Science, 2002.)

clatrina forman una disposición geométrica que rodea la vesícula endocítica. En el cuello de la vesícula, participa la proteína transportadora de GTP **dinamina**, ya sea de manera directa o indirecta, para cerrar la vesícula. Una vez que ésta se ha formado por completo, la clatrina se desprende y se recicla para la formación de otra vesícula. Las vesículas se fusionan y acumulan su contenido en un **endosoma temprano** (fig. 2-11). A partir del endosoma temprano, puede constituirse una nueva vesícula y regresar a la membrana celular. El endosoma temprano también puede transformarse en un **endosoma tardío** y fusionarse con un lisosoma (fig. 2-11), en el cual el contenido pasa por la digestión mediante las proteasas lisosómicas. La endocitosis mediada por clatrina es la causa de la internalización de muchos receptores y ligandos unidos a ella, lo que incluye, por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso y las lipoproteínas de baja densidad. Este proceso también desempeña una función importante en la sinapsis.

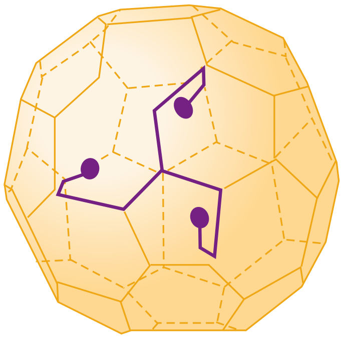


FIGURA 2-13 **Molécula de clatrina en la superficie de una vesícula endocítica.** Obsérvese la forma característica triirradiada y el hecho de que en combinación con las otras moléculas de clatrina se forma una red de sostén para la vesícula.

Es evidente que la exocitosis incrementa la cantidad total de membrana que rodea a la célula, y si la membrana no se elimina a una tasa equivalente, la célula incrementaría su tamaño. No obstante, la eliminación de dicha membrana celular ocurre por endocitosis y la combinación de endocitosis-exocitosis mantienen a la célula en su tamaño normal.

DOMINIOS LIPÍDICOS Y CAVÉOLAS

Algunas áreas de la membrana celular son especialmente ricas en colesterol y esfingolípidos y se les ha denominado **dominios lipídicos**. Dichos dominios tal vez sean precursores de las depresiones de la membrana con forma de matraz denominadas **cavéolas** cuando sus paredes se infiltran con una proteína denominada **caveolina** muy similar a la clatrina. Existe un debate considerable con respecto a las funciones de los dominios lipídicos y de las cavéolas, y hay pruebas que participan en la regulación del colesterol y en la transcitosis. No obstante, es claro que el colesterol puede interactuar de manera directa con la caveolina, al limitar de manera eficaz la habilidad de la proteína para desplazarse sobre la membrana. La internalización por medio de cavéolas implica la unión de la carga a la caveolina y su regulación por la dinamina. Las cavéolas son prominentes en las células endoteliales, donde colaboran en la captación de nutrientes a partir de la sangre.

CUBIERTAS Y TRANSPORTE DE VESÍCULAS

Parece que todas las vesículas que participan en el transporte tienen una cubierta proteínica. En seres humanos, se han identificado 53 complejos de subunidades de cubiertas. Las vesículas que transportan proteínas desde la región *trans* del aparato de Golgi hacia los lisosomas tienen una cubierta de clatrina **de proteína de ensamblaje 1** (**AP-1**), y las vesículas endocíticas que transportan hacia los endosomas tienen una cubierta de clatrina AP-2. Las vesículas que transportan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi tienen cubiertas proteínicas I y II (COPI y COPII). Algunas secuencias de aminoácidos o los grupos unidos en las proteínas de transporte se dirigen a las proteínas de ubicaciones particulares. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos asparagina-prolina-cualquier aminoácido-tirosina dirige el transporte desde la superficie celular hacia los endosomas y conduce los grupos de manosa-6-fosfato del aparato de Golgi a los receptores de manosa-6-fosfato (MPR) en los lisosomas.

Varias proteínas G pequeñas de la familia Rab son de especial importancia en el tránsito vesicular. Parecen guiar y facilitar la unión ordenada de estas vesículas. Para ilustrar la complejidad de la dirección del tránsito vesicular, los seres humanos tienen 60 proteínas Rab y 35 proteínas de factor soluble de unión al receptor sensible a N-etilmaleimida.

PERMEABILIDAD DE MEMBRANA Y PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE MEMBRANA

Una técnica importante que ha permitido avances notables en el conocimiento con respecto a las proteínas de transporte es el **pinzamiento zonal de membrana**. Se coloca una micropipeta en la membrana de una célula y se forma un sello estrecho con la membrana. La placa de esta última bajo la punta de la pipeta casi siempre contiene unas cuantas proteínas transportadoras; esto hace posible su estudio biofísico detallado (fig. 2-14). La célula puede dejarse intacta (**pinzamiento zonal de membrana unido a la célula**). Otro método consiste en producir la introducción de un segmento de membrana de la célula en una pipeta, con lo cual se genera una **inversión**. Una tercera alternativa es aplicar presión negativa a una porción de la membrana con la micropipeta aún unida al resto de la membrana celular, lo que da acceso directo al interior de la célula (**registros con célula intacta**).

Las moléculas pequeñas, no polares (incluidos O_2 y N_2) y las moléculas polares pequeñas sin carga, como CO_2, difunden a través de las membranas lipídicas de las células. No obstante, las membranas tienen permeabilidad muy limitada a otras sustancias. En lugar de eso, atraviesan las membranas por endocitosis y exocitosis y por la actividad de **proteínas transportadoras** muy específicas, las cuales corresponden a proteínas transmembrana que forman conductos iónicos o que transportan sustancias, como glucosa, urea y aminoácidos. La permeabilidad limitada aplica incluso al agua, en cuyo caso la simple difusión ocurre a través de diversos conductos acuosos en el cuerpo (**acuaporinas**). Como referencia, en el cuadro 2-2 se resumen los tamaños de los iones y de otras sustancias de importancia biológica.

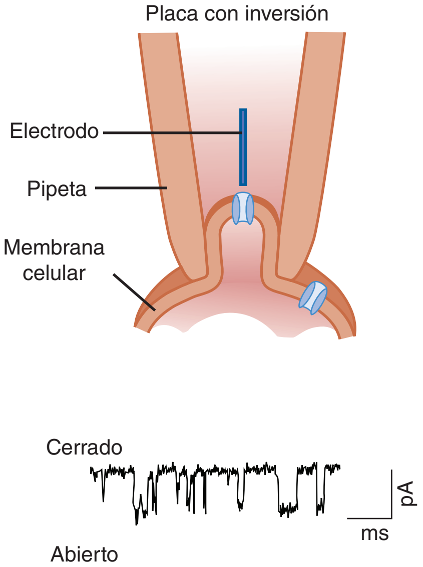


FIGURA 2-14 Pinzamiento zonal de membrana para investigar el transporte. En un experimento de pinzamiento zonal de membrana, se coloca con gran cuidado una pequeña pipeta para hacer un sello con una porción de la membrana celular. Esta pipeta lleva un electrodo sumergido en una solución apropiada, la cual permite el registro de los cambios eléctricos a través de cualquier poro en la membrana (se muestra abajo). Se ilustra el método de "inversión", por la orientación de la membrana con respecto al electrodo. Otras configuraciones incluyen la unión a la célula, a la totalidad de la célula y con placa separada. Modificada de Ackerman MJ, Clapham DE: Ion channels: Basic science and clinical disease. N Engl J Med 1997;336:1575.)

Algunas proteínas transportadoras son **conductos iónicos** acuosos, aunque muchas tienen características especiales que las hacen selectivas para una sustancia dada, como Ca^{2+} o, en el caso de las acuaporinas, el agua. Estas proteínas que abarcan la totalidad de la membrana (o conjuntos de proteínas) tienen poros estrechamente regulados que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a cambios locales (fig. 2-15). Algunos están regulados por alteraciones en el potencial de membrana (**controlados por voltaje**), en tanto que otros se abren o cierran en respuesta a ligandos (**controlados por ligando**). El ligando a menudo es

CUADRO 2-2 Tamaño de los iones hidratados y de otras sustancias de interés biológico

Sustancia	Peso atómico o molecular	Radio (nm)
Cl^-	35	0.12
K^+	39	0.12
H_2O	18	0.12
Ca^{2+}	40	0.15
Na^+	23	0.18
Urea	60	0.23
Li^+	7	0.24
Glucosa	180	0.38
Sacarosa	342	0.48
Inulina	5 000	0.75
Albúmina	69 000	7.50

Tomado de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption*. American Gastroenterological Association, 1976.

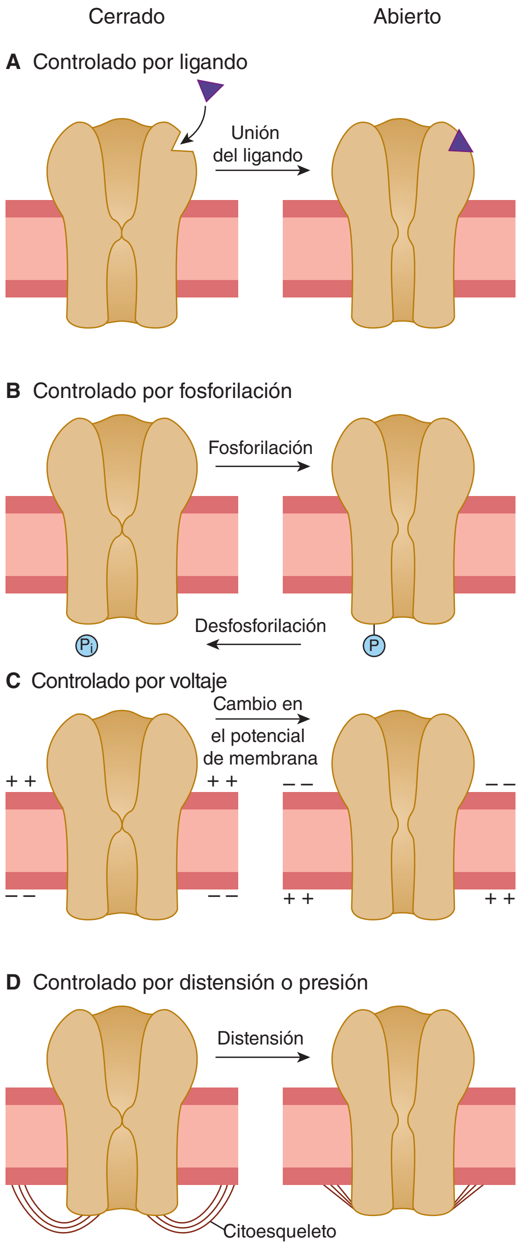


FIGURA 2-15 **Regulación de los conductos iónicos.** Se muestran diferentes tipos de control para estos conductos. **A)** Los conductos controlados por ligando se abren en respuesta a la unión con un ligando. **B)** La fosforilación o desfosforilación de proteínas regula la abertura y el cierre de algunos conductos iónicos. **C)** Los cambios en el potencial de membrana alteran la abertura de los conductos. **D)** La distensión mecánica de la membrana produce abertura de los conductos. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

externo (p. ej., un neurotransmisor u hormonas). Sin embargo, también puede ser interno; Ca^{2+} intracelular, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), lípidos o una proteína G generada en células que pueden unirse de manera directa a los conductos y activarlos. Algunos de éstos se abren por distensión mecánica y tales conductos sensibles a las fuerzas mecánicas desempeñan una función importante en el movimiento celular.

Otras proteínas son **transportadoras**, las cuales se unen a iones y a otras moléculas que después modifican su configuración al desplazarse entre el lado vinculado a un lado de la membrana celular hasta el otro extremo. Las moléculas se mueven de áreas con alta concentración a regiones con baja concentración (siguiendo su **gradiente químico**) y los cationes se desplazan a las regiones con carga negativa, en tanto los aniones se desplazan a las zonas con carga positiva (siguiendo su **gradiente eléctrico**). Cuando una proteína transportadora desplaza sustancias en la dirección de sus gradientes químicos o eléctricos, no se necesita el consumo de energía y el proceso se denomina **difusión facilitada**. Un ejemplo clásico es el transporte de la glucosa por el transportador de dicho carbohidrato, el cual desplaza glucosa siguiendo su gradiente de concentración desde el líquido extracelular al citoplasma de la célula. Otros transportadores acarrean sustancias contra sus gradientes químico y eléctrico. Esta modalidad de transporte necesita energía y se denomina **transporte activo**. En las células animales, tal energía es proporcionada casi de modo exclusivo por la hidrólisis de ATP. Por tanto, no es de sorprender que muchas moléculas transportadoras sean ATPasas, enzimas que catalizan la hidrólisis del ATP. Una de estas ATPasas es la **sodio-potasio trifosfatasa de adenosina** (**Na, K ATPasa**) también conocida como **bomba de sodio-potasio**. Asimismo, hay trifosfatasa de adenosina en la mucosa gástrica y en los túbulos renales. La trifosfatasa de adenosina de iones calcio extrae dichos iones de las células. Las ATPasas de protones tornan ácidos muchos organelos intracelulares, lo cual incluye partes del aparato de Golgi y los lisosomas.

Algunas proteínas transportadoras se denominan **uniportadoras** porque sólo transportan una sustancia; en cambio, otras se denominan **simportadoras** debido a que su transporte precisa de la unión de más de una sustancia para que la proteína transportadora y las sustancias sean conducidas a través de la membrana en conjunto. Un ejemplo es el transporte simultáneo en la mucosa intestinal por difusión facilitada de sodio y glucosa por las células de la mucosa. Otros transportadores se denominan **antiportadores** porque intercambian una sustancia por otra.

CONDUCTOS IÓNICOS

Hay conductos iónicos específicos para potasio, sodio, calcio y cloro, así como conductos que no son selectivos para cationes o aniones. Cada tipo de conducto se encuentra en múltiples formas con diversas propiedades. La mayoría está constituida por subunidades idénticas o muy similares. En la figura 2-16, se muestra la estructura de múltiples unidades de varios tipos de conductos en un diagrama que representa un corte transversal.

Casi todos los conductos de potasio son tetrámeros, con cada una de las cuatro subunidades, formando una parte del poro a través del cual pasan los iones de potasio. El análisis estructural de los conductos de este elemento controlados por voltaje en bacterias indica que cada una de las cuatro subunidades tiene una extensión con forma de pala que contiene cuatro cargas. Cuando el conducto se cierra, las extensiones se encuentran cerca del interior de la célula con carga negativa. Cuando se reduce el potencial de membrana, las “palas” que contienen la carga se doblan a través de la membrana hacia su superficie exterior, lo cual propicia la abertura del conducto. Este conducto bacteriano de potasio es muy similar a los conductos de potasio controlados por voltaje en diversas especies, incluidos los mamíferos. En el conducto iónico de acetilcolina y en otros conductos para cationes controlados por ligando o conductos aniónicos, el poro está formado por cinco subunidades. Los miembros de la familia ClC de los conductos de cloro son dímeros, pero tienen dos poros,

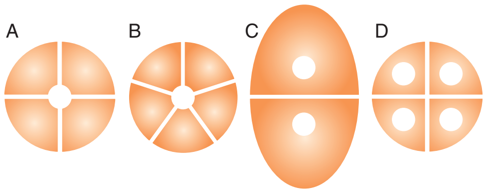


FIGURA 2-16 Diferentes modalidades en las cuales los conductos iónicos forman poros. Muchos conductos de iones potasio (K^+) son de tetrámeros (**A**), y cada subunidad de proteína forma una porción del conducto. En los conductos catiónicos y aniónicos controlados por ligando (**B**), como el receptor de acetilcolina, cinco subunidades idénticas o muy similares forman el conducto. Los conductos de iones cloro (Cl^-) de la familia ClC son dímeros (**C**), con un poro intracelular en cada subunidad. Las acuaporinas forman los conductos de agua (**D**) y son tetrámeros con un conducto intracelular en cada subunidad. (Reproducida con autorización de Jentsch TJ: Chloride channels are different. Nature 2002;415:276.)

uno en cada subunidad. Por último, las acuaporinas son tetrámeros, con un poro de agua en cada una de las subunidades. En fecha reciente, se han clonado varios conductos iónicos con actividad enzimática intrínseca. Se han descrito más de 30 diferentes conductos controlados por voltaje o regulados por nucleótidos cíclicos de iones de sodio y potasio de este tipo. En la figura 2-17, se muestra una representación esquemática representativa de los conductos de iones de sodio, calcio y potasio.

Se encontró otra familia de conductos de iones de sodio con diferente estructura en la membrana apical de las células epiteliales en riñones, colon, pulmones y cerebro. Los **conductos epiteliales de sodio** (**ENaC**) están constituidos por tres subunidades codificadas a su vez por tres genes diferentes. Cada una de las subunidades probablemente abarca la membrana en dos ocasiones, y los extremos amino terminal y carboxilo terminal se encuentran en el interior de la célula. La subunidad α transporta iones sodio, en tanto que las subunidades β y γ no lo hacen. No obstante, la adición de dichas subunidades incrementa el transporte de iones sodio a través de la subunidad α. Los conductos epiteliales de sodio se inhiben por la amilorida diurética, la cual se une a la subunidad α y casi siempre se les denomina **conductos de iones sodio susceptibles de inhibición por amilorida**. Los conductos epiteliales de sodio en el riñón desempeñan una función importante en la regulación del volumen de líquido extracelular por la aldosterona. Los ratones con bloqueo génico de los ENaC nacen con vida, pero fallecen con rapidez porque no pueden desplazar iones sodio y, por tanto, agua, fuera de sus pulmones.

Los seres humanos tienen varios tipos de conductos de iones cloro. Existen conductos diméricos ClC en plantas, bacterias y animales, y nueve genes diferentes para ClC en seres humanos. Otros conductos para los iones cloro poseen la misma forma pentamérica, como el receptor de acetilcolina; p. ej., el ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$) y los receptores de glicina en el sistema nervioso central (SNC). El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que en el caso de ésta sufre mutación, es también un conducto de iones cloro. Las mutaciones de conductos iónicos causan diversas **conductopatías**, las cuales son enfermedades que afectan sobre todo los tejidos muscular y cerebral, y producen parálisis episódica o crisis convulsivas.

Na, K ATPasa

Como se mencionó antes, esta trifosfatasa cataliza la hidrólisis de ATP a difosfato de adenosina (ADP) y utiliza la energía para desplazar tres iones de sodio hacia el exterior de la célula e introducir a ésta dos iones potasio por cada molécula de ATP hidrolizado. Esta es una **bomba electrógena** que desplaza tres cargas positivas fuera de la célula por cada dos que mueve al interior y, por tanto, se dice que tiene una **tasa de acoplamiento** de 3:2. Se encuentra en todas las partes del cuerpo; su actividad es inhibida por la ouabaína y los glucósidos digitálicos relacionados que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Es un heterodímero constituido por una subunidad α con un peso molecular de casi 100 000 y una subunidad β con peso molecular cercano a 55 000. Ambas se extienden a través de la membrana celular (fig. 2-18). La separación de las subunidades elimina la actividad. La subunidad β es una glucoproteína, en tanto que el transporte de iones de sodio y potasio ocurre a través de la subunidad α. La subunidad β tiene un dominio único que abarca la membrana y tres sitios de glucosilación extracelular, todos los cuales parecen estar unidos a residuos de carbohidratos. Estos residuos constituyen casi una tercera parte de su peso molecular. La subunidad α probablemente abarque la membrana celular diez veces, con los extremos amino y carboxilo terminales ubicados en el espacio intracelular. Esta subunidad tiene sitios de fijación intracelulares para iones de sodio y ATP, así como un sitio de fosforilación; también posee sitios de unión extracelular para iones de potasio y ouabaína. El ligando endógeno del sitio de fijación de la ouabaína es inestable. Cuando el ion sodio se une a la subunidad α, el ATP también lo hace y se convierte a difosfato de adenosina con la transferencia de un fosfato a Asp 376, el sitio de fosforilación. Esto causa un cambio en la configuración de la proteína, con la salida de iones sodio al líquido extracelular. Más tarde, el ion potasio se une en el espacio extracelular, ocasionando la desfosforilación de la subunidad α, la cual regresa a su conformación previa, liberando iones potasio hacia el citoplasma.

Las subunidades α y β son heterogéneas, y hasta el momento se han descrito las subunidades α_1, α_2, α_3, β_1, β_2 y β_3. La isoforma α_1 se encuentra en las membranas de la mayoría de las células, en tanto que la subunidad α_2 está presente en los tejidos muscular, cardiaco, adiposo y cerebral, en tanto la α_3 se halla en el tejido cardiaco y cerebral. La subunidad β_1 está ampliamente distribuida, pero no está presente en algunos astrocitos, células vestibulares del oído interno y músculos glucolíticos de fasciculación rápida. Los músculos de fasciculación rápida contienen sólo subunidades β_2. Las diferentes subunidades α y β de la trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio en diversos tejidos probablemente signifiquen la especialización para funciones en tejidos específicos.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA Na, K ATPasa

La cantidad de iones sodio que suele hallarse en las células no es suficiente para saturar la bomba, de modo que si se incrementa la concentración de iones sodio, éstos se bombean fuera de la célula. La actividad de la bomba es afectada por moléculas de segundo mensajero (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico o diacilglicerol [DAG]). La magnitud y la dirección de los efectos alterados de la bomba varían con las circunstancias experimentales. Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de la bomba por una acción genómica al aumentar la formación de moléculas de Na, K ATPasa. La aldosterona también eleva el número de bombas, aunque este efecto probablemente sea de segundo orden. La dopamina en los riñones inhibe la bomba mediante fosforilación, lo cual favorece la natriuresis. La insulina disminuye la actividad de la bomba, tal vez por diferentes mecanismos.

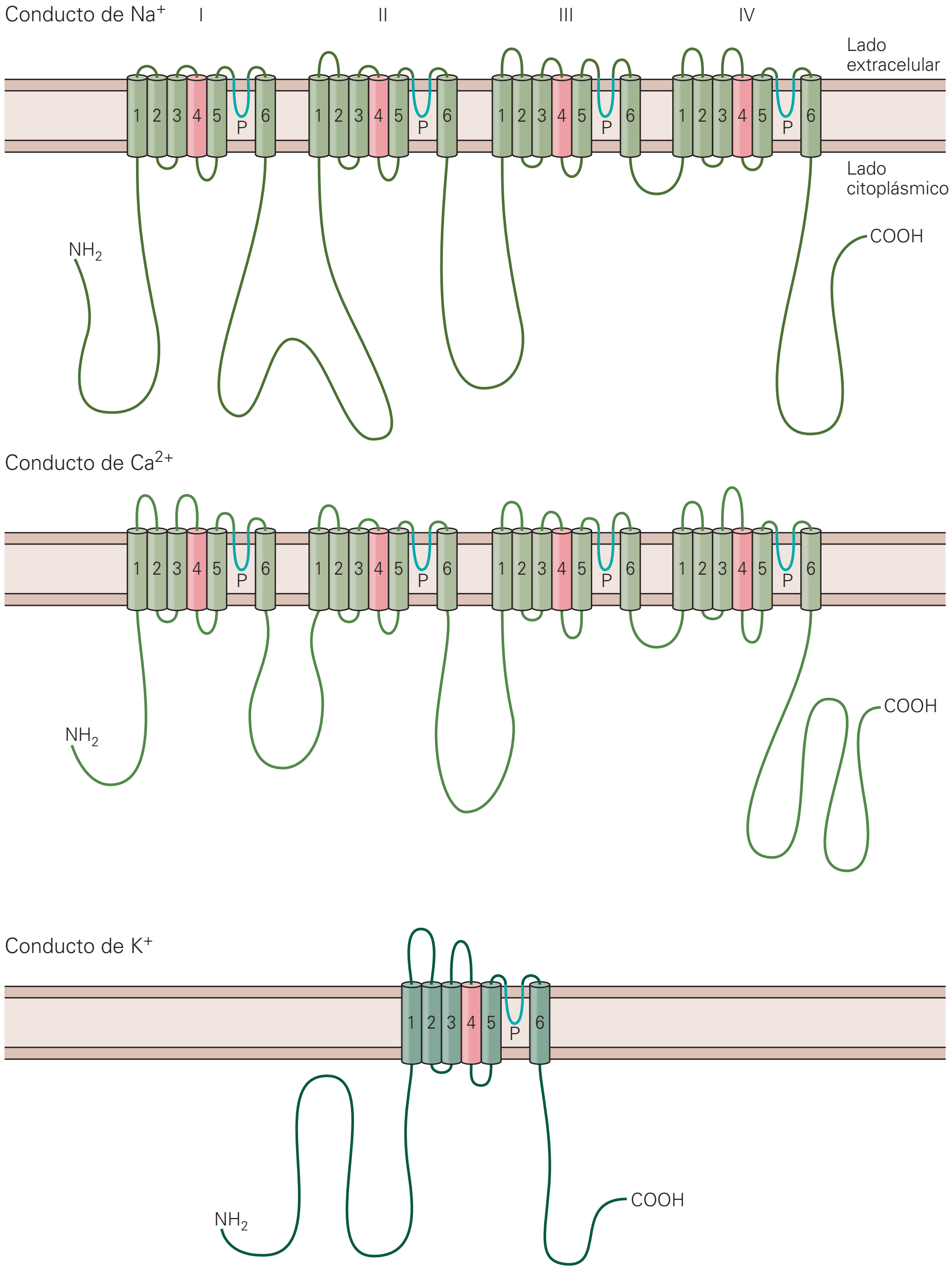


FIGURA 2-17 **Diagrama de las subunidades formadoras de poros de tres conductos iónicos.** La subunidad α de los conductos de los iones sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}) atraviesan la membrana en 24 ocasiones en cuatro repeticiones de seis unidades que abarcan la membrana. Cada repetición tiene un asa "P" entre las fracciones de membrana 5 y 6 y no atraviesan la membrana. Estas asas P al parecer forman el poro. Obsérvese que la fracción 4 de cada repetición está coloreada en rojo, lo cual representa la carga positiva neta. El conducto de iones potasio (K^+) tiene sólo una repetición de seis regiones y un asa P. Se ensamblan cuatro subunidades K^+ para obtener un conducto funcional de iones potasio. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

En muchas situaciones, el transporte activo de iones sodio se vincula con el transporte de otras sustancias (**transporte activo secundario**). Por ejemplo, las membranas luminales de las células de la mucosa del intestino delgado contienen simportadores que llevan glucosa hacia las células sólo si el ion sodio se une a la proteína y ésta es transportada hacia la célula en el mismo momento. Desde las células, la glucosa alcanza al torrente sanguíneo. El gradiente electroquímico para el ion sodio se mantiene por transporte activo de dicho ion fuera de las células de la mucosa y hasta el líquido extracelular. Otros ejemplos se muestran en la figura 2-19. En el corazón, la trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio afecta de manera indirecta el transporte de iones calcio. Un antiportador en la membrana de las células musculares cardiacas suele intercambiar iones calcio intracelulares por iones sodio extracelulares.

El transporte activo de iones sodio y potasio constituye uno de los procesos que consumen más energía en el cuerpo. En promedio, utiliza casi 24% de la energía usada por las células y en las neuronas representa 70%. Esto constituye gran parte del metabolismo basal. La principal consecuencia del uso de esta

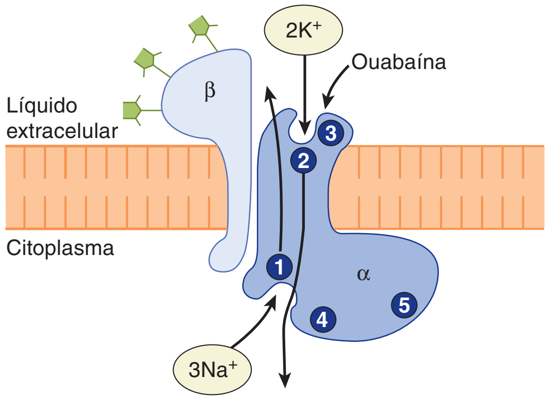


FIGURA 2-18 **Trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio (Na, K ATPasa).** La porción intracelular de la subunidad α tiene un sitio de unión para los iones sodio (Na^+) **(1)**, un sitio de fosforilación **(4)** y un sitio de fijación de ATP **(5)**. La porción extracelular tiene un sitio de unión de iones potasio (K^+) **(2)** y un sitio de fijación de ouabaína **(3)**. (Tomada de Horisberger J-D et al: Structure–function relationship of Na-K-ATPase. Annu Rev Physiol 1991;53:565. Reproducida con autorización de *Annual Review of Physiology*, vol. 53. Derechos reservados© 1991 por Annual Reviews.)

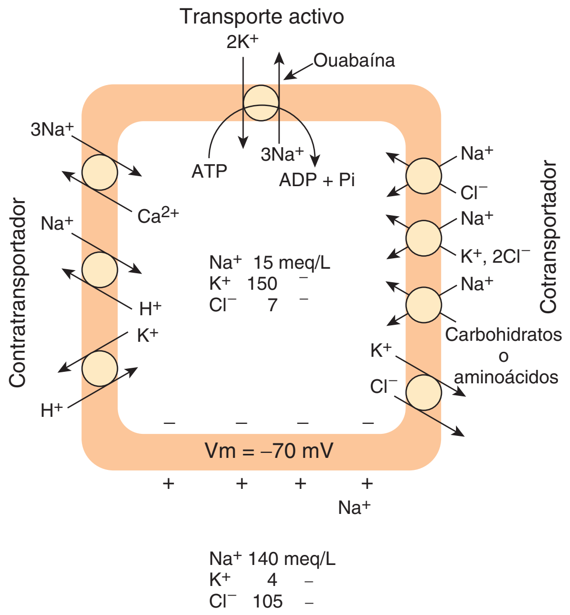


FIGURA 2-19 **Diagrama de los principales efectos secundarios del transporte activo de iones sodio (Na^+) y potasio (K^+).** La trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio (Na, K ATPasa) convierte la energía química de la hidrólisis del ATP en la conservación del gradiente hacia el interior de la célula de los iones sodio (Na^+) y el gradiente hacia fuera de la célula para los iones potasio (K^+). La energía de los gradientes se utiliza como contratransportador, cotransportador y para la preservación del potencial de membrana. Se muestran algunos ejemplos de cotransportadores y contratransportadores que emplean estos gradientes. (Reproducida con autorización de Skou JC: The Na–K pump. News Physiol Sci 1992;7:95.)

energía es el establecimiento de un gradiente electroquímico en las células.

TRANSPORTE A TRAVÉS DEL EPITELIO

En el tubo digestivo, las vías respiratorias, los túbulos renales y otras estructuras, las sustancias atraviesan las células de un lado a otro. Para que ocurra transporte transepitelial, las células deben vincularse mediante uniones estrechas y, obviamente, tienen diferentes conductos iónicos y proteínas transportadoras en diversas partes de sus membranas. La mayoría de los casos de transporte activo secundario mencionados en el párrafo previo implica el desplazamiento transepitelial de iones y de otras moléculas.

PARED CAPILAR

FILTRACIÓN

La pared capilar que separa el plasma del líquido intersticial es distinta de las membranas celulares que separan el líquido intersticial del líquido intracelular porque la diferencia de presiones entre éstas hace de la **filtración** un factor significativo en el desplazamiento de agua y solutos. Por definición, la filtración es un proceso donde el líquido es forzado a través de una membrana o de otra barrera por la diferencia de presiones entre los dos lados.

PRESIÓN ONCÓTICA

La estructura de la pared capilar varía de un lecho vascular a otro. No obstante, en el músculo estriado y muchos otros órganos, el agua y los solutos relativamente pequeños son las únicas sustancias que atraviesan la pared con facilidad. Las aberturas en las uniones entre las células endoteliales son demasiado pequeñas para permitir que las proteínas plasmáticas y otras sustancias coloides pasen a través de ellas en cifras significativas. Los coloides tienen pesos moleculares altos, y se hallan en grandes cantidades. Pequeñas cantidades cruzan la pared capilar por transporte vesicular, pero tal hecho tiene un efecto pequeño. Por tanto, la pared capilar se comporta como una membrana impermeable a los coloides y éstos ejercen una presión osmótica de casi 25 mmHg. La presión coloidosmótica por coloides plasmáticos se denomina **presión oncótica**. La filtración a través de la membrana capilar es consecuencia de la presión hidrostática en el sistema vascular, a la cual se opone la presión oncótica. El equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica controla el intercambio a través de la pared capilar y se describe con detalle en el capítulo 32.

TRANSCITOSIS

Las vesículas se encuentran en el citoplasma de las células endoteliales; moléculas proteínicas marcadas que se inyectaron en el torrente sanguíneo se han encontrado en las vesículas y en el espacio intersticial. Esto indica que pequeñas cantidades de proteínas se transportan fuera de los capilares a través de las células endoteliales por endocitosis en el lado capilar, seguida de exocitosis en el lado intersticial de las células. El mecanismo de transporte utiliza vesículas que en apariencia están recubiertas con caveolina; este proceso se denomina **transcitosis, transporte vesicular** o **citopempsis**.

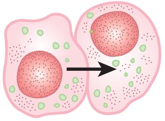
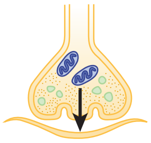
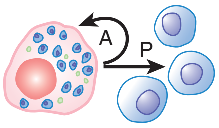
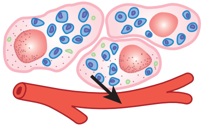
	UNIONES ESTRECHAS	SINAPSIS	PARACRINA Y AUTOCRINA	ENDOCRINA
				
Transmisión del mensaje	Directamente de una célula a otra	A través de la hendidura sináptica	Por difusión en el líquido intersticial	Por circulación en los líquidos corporales
Local o general	Local	Local	Difusión local	General
La especificidad depende de	Ubicación anatómica	Ubicación anatómica y receptores	Receptores	Receptores

FIGURA 2-20 **Comunicación intracelular por mediadores químicos.** A, autocrina; P, paracrina.

COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Las células se comunican una con otra a través de mensajeros químicos. En un tejido dado, algunos mensajeros se desplazan de una célula a otra a través de uniones intercelulares comunicantes sin llegar al líquido extracelular. Además, las células son afectadas por mensajeros químicos secretados en el líquido extracelular o por contacto directo de una célula con otra. Los mensajeros químicos casi siempre se unen a proteínas receptoras en la superficie celular o, en algunos casos, en el citoplasma o en el núcleo, lo cual desencadena una secuencia de cambios intracelulares que generan sus efectos fisiológicos. Tres tipos generales de comunicación intracelular son mediados por mensajeros en el líquido extracelular: 1) **comunicación neural**, en la cual los neurotransmisores se liberan en las uniones simétricas de las células nerviosas y actúan a través de una hendidura sináptica estrecha en la célula postsináptica; 2) **comunicación endocrina**, en que las hormonas y los factores de crecimiento llegan a las células a través de la sangre circulante o de la linfa, y 3) **comunicación paracrina**, en la cual los productos de las células difunden hacia el líquido extracelular para afectar las células cercanas pero con alguna cierta distancia (fig. 2-20). Asimismo, las células secretan mensajeros químicos que en algunas situaciones se unen a los receptores en la misma célula, es decir, la célula secreta el mensajero (**comunicación autocrina**). Los mensajeros químicos incluyen aminas, aminoácidos, esteroides, polipéptidos y, en algunos casos, lípidos, nucleótidos púricos y pirimidínicos. Nótese que en varias partes del organismo, el mismo mensajero químico puede tener funciones, como neurotransmisor, mediador paracrino, hormonas excretadas por neuronas hacia el torrente sanguíneo (neurohormonal) y hormonas excretadas por células glandulares hacia el torrente sanguíneo.

Una modalidad adicional de comunicación intercelular se denomina **comunicación yuxtacrina**. Algunas células expresan múltiples repeticiones de factores de crecimiento, como el **factor transformador del crecimiento α (TGFα)** en las proteínas transmembrana extracelulares que proporcionan un sitio de fijación para las células. Otras células tienen receptores para el factor transformador del crecimiento α. Por tanto, la fijación de TGFα a la célula puede unir al receptor TGFα en otra célula, lo cual las une a las dos. Esto puede ser de importancia en la producción de focos locales de crecimiento en los tejidos.

RECEPTORES PARA MENSAJEROS QUÍMICOS

Por lo general, el reconocimiento de mensajeros químicos por las células inicia en la interacción con un receptor en la célula. Se han identificado más de 20 familias de receptores para mensajeros químicos. Estas proteínas no son componentes estáticos de la célula, sino que su número se incrementa o disminuye en respuesta a diversos estímulos, y sus propiedades cambian con la modificación de las condiciones fisiológicas. Cuando una hormona o un neurotransmisor está presente en cantidades excesivas, la cifra de receptores activos casi siempre disminuye (**regulación descendente**); en cambio, cuando hay deficiencia de mensajeros químicos ocurre un incremento del número de receptores activos (**regulación ascendente**). En sus actividades sobre la corteza suprarrenal, la angiotensina II es una excepción; aumenta más que disminuir el número de receptores en la glándula suprarrenal. En el caso de receptores de membrana, la endocitosis mediada por receptores es la causa de la regulación descendente en algunas situaciones; cuando aparece endocitosis de complejos ligando-receptor (**internalización**), hay desplazamiento lateral de la membrana, con el fin de cubrir los huecos. Esto disminuye el número de receptores en la membrana. Algunos receptores se reciclan después de la internalización, pero otros son sustituidos por síntesis en la célula. Un tipo diferente de regulación descendente es la **desensibilización**, en la cual hay modificación química de los receptores de modo que los torna menos reactivos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS MENSAJEROS QUÍMICOS

La interacción entre receptor y ligando suele ser el inicio de la respuesta celular. Este acontecimiento se manifiesta como respuestas secundarias en la célula, las cuales pueden dividirse en cuatro categorías amplias: 1) activación de conductos iónicos; 2) activación de **proteína G**; 3) activación de las acciones enzimáticas en la célula, o 4) activación directa de la transcripción. En cada uno de estos grupos, las respuestas pueden ser muy variadas. En el cuadro 2-3, se resumen algunos de los mecanismos habituales usados por los mensajeros químicos para llevar a cabo sus efectos intracelulares. Los ligandos, como acetilcolina, se unen de manera directa a los conductos iónicos en las membranas celulares, con cambio de su conductancia. Las hormonas tiroideas y esteroides, el 1,25-dihidrocolecalciferol y los retinoides penetran a la célula

CUADRO 2-3 Mecanismos frecuentes que usan los mensajeros químicos en el líquido extracelular para producir cambios en la función celular

Mecanismos	Ejemplos
Conductos iónicos abiertos o cerrados en la membrana celular	Acetilcolina en los receptores colinérgicos nicotínicos; noradrenalina en los conductos de potasio en el corazón
Actúan a través de receptores citoplásmicos o nucleares para incrementar la transcripción de mRNA selectos	Hormonas tiroideas, ácido retinoico, hormonas esteroides
Activan la fosfolipasa C con producción intracelular de DAG, IP$_3$ y de otros fosfatos de inositol	Angiotensina II, noradrenalina a través de receptores adrenérgicos α_1, vasopresina a través del receptor V$_1$
Activan o inhibe la adenilil ciclasa, lo cual origina incremento o disminución de la producción intracelular de cAMP	Noradrenalina a través de receptores adrenérgicos β_1 (incremento de cAMP); noradrenalina mediante receptores adrenérgicos α_2 (disminución de cAMP)
Incremento de cGMP en la célula	Péptido natriurético auricular; óxido nítrico
Aumento de la actividad de tirosina cinasa de porciones citoplásmicas de receptores transmembrana	Insulina, factor de crecimiento epidérmico (ECF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF)
Incremento de la actividad de cinasa de serina o treonina	TGFβ, activina, inhibina

mRNA, ácido ribonucleico mensajero; DAG, diacilglicerol; IP$_3$, trifosfato de inositol; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; TGFβ, factor transformador del crecimiento β.

y actúan en una u otra de las familias de receptores nucleares o citoplásmicos con relación estructural. Los receptores activados se unen a DNA, el cual incrementa la transcripción de mRNA selectos. Muchos otros ligandos en el líquido extracelular se vinculan con receptores en la superficie celular y desencadenan la liberación de mediadores intracelulares como monofosfato de adenosina cíclico, trifosfato de inositol (IP$_3$) y diacilglicerol, los cuales inician los cambios en la función celular. Como consecuencia, los ligandos extracelulares se denominan "**primeros mensajeros**" y los mediadores intracelulares se llaman "**segundos mensajeros**". Estos últimos originan muchos cambios a corto plazo en la función celular al alterar la función enzimática, desencadenar la exocitosis y acciones similares, pero también pueden conducir a alteración de la transcripción de varios genes. Diversos cambios enzimáticos, interacciones proteínicas o cambios de segundo mensajero pueden activarse en el interior de la célula de manera ordenada, después del reconocimiento del primer mensajero por el receptor. La **vía de señalización celular** resultante proporciona la amplificación de la señal primaria y la distribución de la señal a los sitios apropiados en la célula. Las vías de señalización celular amplia también dan la oportunidad para la retroalimentación y la regulación finas de la señal con el objeto de obtener la respuesta fisiológica correcta por parte de la célula.

Después de la traducción, la modificación más predominante en las proteínas, la fosforilación, es un tema frecuente en cuanto a las vías de señalización celular. La fosforilación celular se halla bajo el control de los grupos de proteínas: **cinasas**, enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina o serina y treonina en las proteínas (o en algunos casos, en los lípidos), y **fosfatasas**, proteínas que retiran fosfato de las proteínas (o de los lípidos). Algunas de las familias de receptores más grandes son las cinasas. Los receptores de tirosina cinasa inician la fosforilación de los residuos de tirosina en los receptores complementarios después de la unión del ligando. Los receptores de cinasa de serina-treonina inician la fosforilación en la serina o treonina en los receptores complementarios luego de la unión con el ligando. Los receptores de citocinas tienen vinculación directa con un grupo de proteína cinasa que se activan de manera ulterior a la unión de la citocina. Además, los cambios de segundo mensajero pueden ocasionar fosforilación adicional en la vía de señalización. Se han descrito más de 300 proteínas cinasas. En el cuadro 2-4, se resumen algunas de las principales que son de importancia en la señalización celular de mamíferos. En general, la adición de grupos fosfato cambia la conformación de las proteínas, al alterar sus funciones y, como consecuencia, las funciones de la célula. La relación entre la fosforilación y la desfosforilación de las proteínas celulares hace posible un control transitorio de la activación de la vía de señalización celular. En ocasiones, esto se denomina "**temporizador de fosfato**".

ESTIMULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

Un resultado habitual de la señalización celular es la activación de la transcripción y la traducción subsiguiente. Se conocen tres vías distintas para mensajeros primarios para alterar la transcripción de las células. En primer lugar, como en el caso de las hormonas tiroideas o esteroides, el mensajero primario es capaz de atravesar la membrana celular y unirse con receptores nucleares, mediante interacción directa con el DNA con el propósito de alterar la ex-

CUADRO 2-4 Ejemplos de proteínas cinasas

- Fosforilación de residuos de serina, treonina o ambos
  - Dependiente de calmodulina
    - Cinasa de cadena ligera de miosina
    - Cinasa de fosforilasa
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina I
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina II
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina III
  - Dependiente de calcio y fosfolípidos
    - Proteína cinasa C (siete subespecies)
  - Dependiente de nucleótido cíclico
    - Cinasa dependiente de cAMP (proteínas cinasas A; dos subespecies)
    - Cinasa dependiente de cGMP
  - Fosforilación de residuos de tirosina
    - Receptor de insulina, receptor de ECF, receptor de PDGF y
      - Receptor de M-CSF

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; ECF, factor de crecimiento epidérmico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos.

presión genética. Una segunda vía para la transcripción génica es la activación de la proteína cinasa citoplásmica C, la cual se desplaza hasta el núcleo para fosforilar un factor de transcripción latente para su activación. Esta vía es el punto final común de la señalización que va a través de la cascada de la **proteína cinasa activada por mitógeno (MAP)**. Las proteínas cinasa activadas por mitógeno pueden desencadenar su acción después de diversas interacciones entre ligando y receptor a través de una señalización de segundo mensajero. Esto incluye una serie de tres cinasas que coordinan una fosforilación escalonada para activar una a una las proteínas en el citosol de manera seriada. La fosforilación de la última proteína cinasa activada por mitógeno de la serie permite la migración al núcleo, donde causa la fosforilación de un factor de transcripción latente. Una tercera vía común es la activación de un factor de transcripción latente en el citosol, el cual más tarde migra al núcleo y altera la transcripción. Esta vía es compartida por diversos grupos de factores de transcripción, entre los cuales se incluye el **factor nuclear κ B** (**NFκB**; activado después de la unión al receptor de la familia del factor de necrosis tumoral y de otros tipos) y **transductores de señales de la transcripción activada** (**STAT**; activados después de la unión con el receptor de citocinas). En todos los casos, la unión del factor de transcripción activado con el ácido desoxirribonucleico incrementa (o en algunos casos, disminuye) la transcripción de mRNA codificado por el gen al cual se une. Los mRNA se traducen en los ribosomas con la producción de cantidades crecientes de proteínas que modifican la función celular.

ION CALCIO INTRACELULAR COMO SEGUNDO MENSAJERO

Este ion regula gran número de procesos fisiológicos que son tan diversos como la proliferación, la señalización neural, el aprendizaje, la contracción, la secreción y la fertilización, de modo que la regulación de iones calcio intracelulares es de enorme importancia. La concentración de iones calcio libres en el citoplasma en reposo se conserva en casi 100 nmol/L. La concentración de estos iones en el líquido intersticial es de casi 12 000 veces la concentración citoplásmica (1 200 000 nmol/L) de manera que hay un gradiente de concentración directo hacia el interior de la célula, así como un gradiente eléctrico en el mismo sentido. Gran parte del ion calcio intracelular se almacena en concentraciones relativamente altas en el retículo endoplásmico y en otros organelos (fig. 2-21) y estos organelos proporcionan un medio de almacenamiento por el cual el ion calcio puede movilizarse a través de conductos controlados por ligando para incrementar la concentración de dicho ion libre en el citoplasma. El incremento del ion calcio citoplásmico hace que se una y active a las proteínas transportadoras de calcio, las cuales quizá tengan efectos directos en la fisiología celular o tal vez activen a otras proteínas, casi siempre proteína cinasa con el propósito de activar vías de señalización celular adicionales.

El ion calcio puede entrar en la célula desde el líquido extracelular, en contra de su gradiente electroquímico, a través de diversos conductos para este ion. Algunos de éstos son controlados por ligando y otros por voltaje. Hay células donde también existen conductos activados por distensión.

Muchos segundos mensajeros actúan al incrementar la concentración citoplásmica de iones calcio. El aumento se origina de la liberación de dichos iones de las reservas intracelulares (sobre todo el retículo endoplásmico), al incrementar la entrada de iones calcio hacia las células o por ambos mecanismos. El trifosfato de inositol es un segundo mensajero de gran importancia que hace posible la liberación de iones calcio en el retículo endoplásmico a través de activación directa de conductos activados por ligandos, por el receptor trifosfato de inositol. En efecto, la generación de un segundo mensajero (trifosfato de inositol) puede conducir a la liberación de otro segundo mensajero (iones calcio). En muchos tejidos, la liberación transitoria de estos iones de las reservas internas en el citoplasma desencadena la abertura de los conductos de calcio en la membrana celular (**conductos de calcio controlados por reservas [SOCC]**). La entrada de iones calcio en el interior de la célula sustituye la totalidad de calcio intracelular y rellena el retículo endoplásmico. La identidad exacta de los conductos de calcio controlados por reservas aún se desconoce, y existe un debate con respecto a la señal del retículo endoplásmico que los abre.

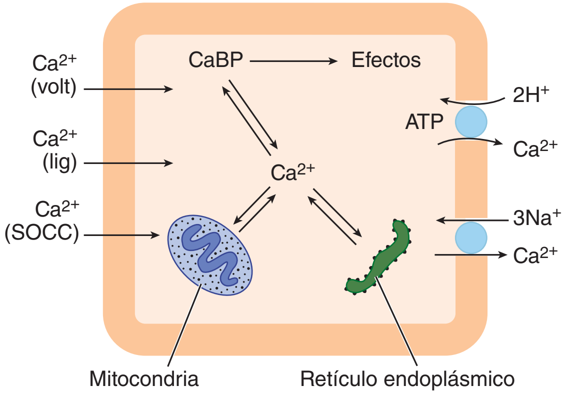


FIGURA 2-21 Manipulación de los iones (Ca^{2+}) en células de mamífero. Los iones calcio se almacenan en el retículo endoplásmico y, en menor cantidad, en la mitocondria, y puede liberarse para reponer el Ca^{2+} citoplásmico. Las proteínas transportadoras de calcio (CaBP) se unen a los iones calcio citoplásmicos y, cuando se activan de esta manera, producen una amplia gama de efectos fisiológicos. El Ca^{2+} entra en las células a través de conductos controlados por voltaje (volt) y controlados por ligando (lig) y en los conductos de calcio controlados por reservas (SOCC). Se transporta fuera de la célula por la trifosfatasa de adenosina de calcio-magnesio (Ca, Mg ATPasa) (no mostrada), trifosfatasa de adenosina de calcio-hidrógeno (Ca,H, ATPasa) y el Na, Ca antiportador. También se transporta hacia el retículo endoplásmico por acción de la trifosfatasa de adenosina de calcio (Ca ATPasa).

Al igual que con otras moléculas que actúan como segundos mensajeros, el incremento de los iones calcio en el citosol es rápido y es seguido por un decremento rápido. El movimiento de dichos iones fuera del citosol (a través de la membrana plasmática o de la membrana de almacenamiento interno) requiere el desplazamiento en contra de su gradiente eléctrico electroquímico y necesita de energía. El desplazamiento de iones calcio fuera de la célula es facilitado por la trifosfatasa de adenosina de iones calcio (Ca^{2+} ATPasa) de la membrana plasmática. También puede transportarse por un antiportador que intercambia tres iones sodio por cada ion calcio estimulado por la energía almacenada en el gradiente electroquímico de iones sodio. El desplazamiento de calcio en las reservas internas parece ser acción de la **trifosfatasa de adenosina de iones calcio del retículo sarcoplásmico o endoplásmico**, también conocida como **bomba SERCA.**

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE CALCIO

Se han descrito muchas proteínas diferentes que transportan iones calcio, las cuales incluyen **troponina, calmodulina** y **calbindina**.

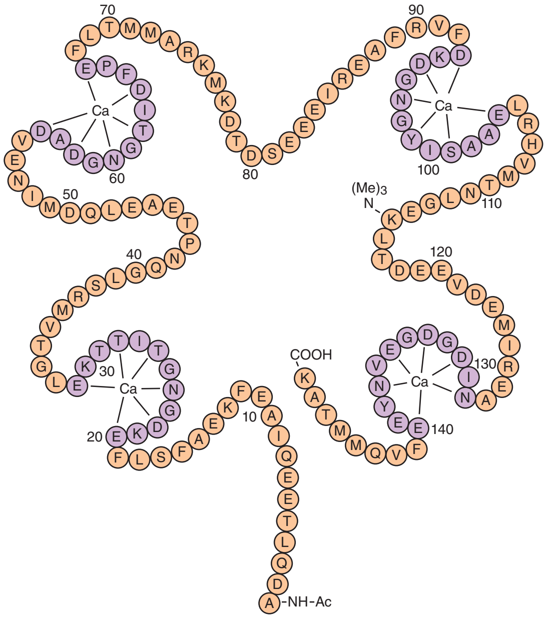


FIGURA 2-22 **Estructura de la calmodulina del encéfalo bovino.** Se utilizan abreviaturas de una letra para los residuos de aminoácidos. Obsérvense los cuatro dominios de calcio (residuos de color púrpura) rodeados a cada lado por hélices α. (Reproducida con autorización de Cheung WY: Calmodulin: An overview. Fed Proc 1982;41:2253.)

La troponina es la proteína transportadora de iones calcio que participa en la contracción del músculo estriado (cap. 5). La calmodulina contiene 148 residuos de aminoácidos (fig. 2-22) y tiene cuatro dominios fijadores de iones calcio. Es singular porque el residuo de aminoácido 115 trimetilado está muy conservado, y se encuentra en plantas y animales. Cuando la calmodulina se une al ion calcio, es capaz de activar cinco diferentes cinasas dependientes de calmodulina (CaMK; cuadro 2-4), entre otras proteínas. Una de las cinasas es la **cinasa de cadena ligera de miosina**, la cual fosforila a la miosina. Esto favorece la contracción del músculo liso. La cinasa dependiente de calmodulina I (CaMKI) y la cinasa dependiente de calmodulina II (CaMKII) participan en la función sináptica, y la cinasa dependiente de calmodulina III (CaMKIII) se desempeña en la síntesis de proteínas. Otra proteína activada por calmodulina es la **calcineurina**, una fosfatasa que inactiva los conductos de calcio por desfosforilación. También posee una función prominente en la activación de las células T y es inhibida por algunos inmunodepresores.

MECANISMOS DE LAS DIVERSAS ACTIVIDADES DEL ION CALCIO

Parece difícil comprender cómo este ion intracelular puede tener efectos tan variados como segundo mensajero. Parte de la explicación es que el ion calcio puede generar diferentes efectos en altas y bajas concentraciones. Este ion es susceptible de encontrarse en altas concentraciones en el sitio de su liberación de un organelo o conducto (**estallido de iones calcio**) y la reducción subsiguiente de sus valores ulterior a su difusión en toda la célula. Algunos de los cambios generados duran más que el aumento en la concentración intracelular de iones de calcio por la manera en que se unen a algunas de las proteínas transportadoras de calcio. Además, una vez liberadas, las concentraciones intracelulares de ion calcio con frecuencia varían a intervalos regulares y hay indicios que la secuencia y, en menor medida, la amplitud de las variaciones codifica la información para los mecanismos efectores. Por último, los incrementos en la concentración intracelular de ion calcio pueden expandirse a las células vecinas en forma de cola, con producción de fenómenos coordinados, como el latido rítmico en los cilios en el epitelio de las vías respiratorias.

PROTEÍNAS G

Una modalidad frecuente de generar una señal para obtener un efecto biológico en el interior de la célula es a través de las proteínas reguladoras de nucleótidos, las cuales son sensibles de activarse luego de la unión a GTP (**proteínas G**). Cuando una señal activadora llega a una proteína G, la proteína intercambia GDP por GTP. El complejo GTP-proteína desencadena el efecto activador de la proteína G. La actividad inherente de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) de la proteína convierte GTP a GDP, con restablecimiento de la proteína G a un estado de reposo e inactividad. Las proteínas G pueden dividirse en dos grupos principales que participan en la señalización celular: **proteínas G pequeñas** y **proteínas G heterotriméricas**. Otros grupos que tienen regulación similar y que son importantes en la fisiología celular incluyen factores de elongación, dinamina y translocación de GTPasas.

Hay seis familias diferentes de proteínas G pequeñas (o **GTPasas pequeñas**), las cuales están sumamente reguladas. Las **proteínas activadoras de GTPasa activadora de proteínas** (**GAP**) tienden a inactivar proteínas G pequeñas al favorecer la hidrólisis del ATP a difosfato de guanosina en un sitio de acción central. Los **factores intercambiadores de guanina** (**GEF**) tienden a activar proteínas G pequeñas al favorecer el intercambio de GDP por GTP en el sitio activo. Algunas de las proteínas G pequeñas contienen modificaciones lipídicas que ayudan a fijarlas a las membranas, en tanto que otras son libres para difundir a través del citosol. Las proteínas G pequeñas participan en muchas funciones celulares. Miembros de la familiar Rab regulan la tasa de tránsito vesicular entre el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, los endosomas y la membrana celular. Otra familia de proteínas transportadoras pequeñas de GTP, la familia Rho/Rac, media interacciones entre el citoesqueleto y la membrana celular; una tercera familia, la familia Ras, regula el crecimiento al transmitir las señales de la membrana celular al núcleo.

Otra familia de proteínas G, las grandes **proteínas G heterotriméricas**, acoplan receptores de superficie celular con unidades catalíticas que catalizan la formación intracelular de segundos mensajeros o que acoplan los receptores directamente a los conductos iónicos. Pese al conocimiento de las proteínas G pequeñas descritas antes, las proteínas G heterotriméricas con frecuencia se denominan de manera corta como “proteína G”, porque fueron las primeras en ser identificadas. Las proteínas G heterotriméricas están constituidas por tres subunidades designadas como α, β y γ (fig. 2-23). Las subunidades α y γ tienen modificaciones lipídicas que las fijan a las proteínas de la membrana plasmática. La subunidad α se une a GDP. Cuando un ligando se vincula con un receptor acoplado a proteína G (GPCR), este GDP es intercambiado por GTP y la subunidad α se separa de las subunidades combinadas β y γ. La subunidad α separada desencadena muchos efectos biológicos.

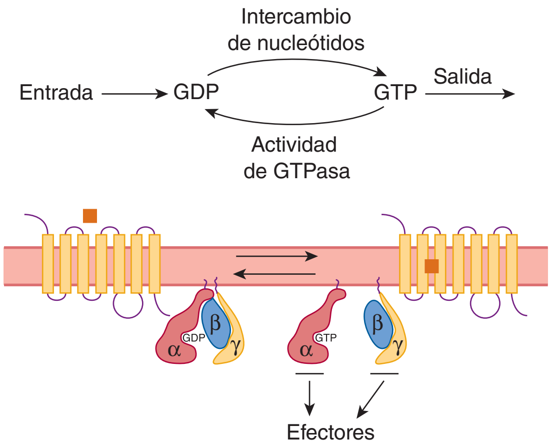


FIGURA 2-23 **Proteínas G heterotriméricas. Arriba:** resumen de las reacciones generales que ocurren en la subunidad Gα. **Abajo:** cuando el ligando (cuadro) se une al receptor acoplado a proteínas G en la membrana celular, el ATP sustituye al difosfato de guanosina (GDP) en la subunidad α. El ATP-α se separa de la subunidad βγ y activa varios efectores, lo cual origina efectos fisiológicos. La actividad intrínseca de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) del GTP-α convierte ATP a difosfato de guanosina, lo cual permite la vinculación de las subunidades α, β y γ.

Las subunidades β y γ tienen vinculación estrecha en la célula y, en conjunto, forman una molécula de señalización que también activa diversos efectores. La actividad intrínseca de la GTPasa de la subunidad α convierte GTP a GDP y esto conduce a una nueva asociación de las subunidades β y γ con la subunidad α y la terminación de la activación del efector. La actividad de GTPasa de la subunidad α puede acelerarse por la familia de **reguladores de señalización de la proteína G (RGS)**.

Las proteínas G heterotriméricas transmiten señales de más de 1 000 receptores acoplados a proteína G y sus efectores en las células incluyen conductos iónicos y enzimas (cuadro 2-5). Hay 20 genes para la subunidad α, seis para la subunidad β y 12 para la γ, lo cual permite la formación de más de 1 400 combinaciones α, β y γ. No todas las combinaciones ocurren en la célula, pero se han registrado correctamente más de 20 diferentes proteínas G heterotriméricas en la señalización celular. Éstas pueden dividirse en cinco familias, cada una de las cuales tiene un grupo relativamente característico de efectores.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Todos los **receptores heterotriméricos acoplados a proteína G**, identificados hasta la fecha, son proteínas que abarcan las membranas celulares siete veces. Por su estructura, se han denominado **receptores de siete hélices** o **receptores serpentinos**. Se ha clonado gran número de éstos, y sus funciones son múltiples y diversas. En la figura 2-24, se muestra la estructura topológica. Estos receptores se ensamblan en una estructura con forma de barril. Hasta la unión con el ligando, un cambio conformacional activa una proteína G heterotrimérica en reposo relacionada con una hoja citoplásmica de la membrana plasmática. La activación de un solo receptor puede producir una, 10 o más proteínas G heterotriméricas, lo cual hace posible la amplificación y la transducción de primer mensajero. Los receptores unidos pueden inactivarse hasta limitar la intensidad de la señalización celular. Esto con frecuencia ocurre a través de la fosforilación del lado citoplásmico del receptor.

CUADRO 2-5 **Algunos de los ligandos para receptores acoplados con proteínas G heterotriméricas**

Clase	Ligando
Neurotransmisores	Adrenalina
	Noradrenalina
	Dopamina
	5-Hidroxitriptamina
	Histamina
	Acetilcolina
	Adenosina
	Opioides
Taquicininas	Sustancia P
	Neurocinina A
	Neuropéptido K
Otros péptidos	Angiotensina II
	Arginina-vasopresina
	Oxitocina
	VIP, GRP, TRH, PTH
Hormonas glucoproteínicas	TSH, FSH, LH, hCG
Derivados del ácido araquidónico	Tromboxanos A_2
Otros	Odoríferos
	Saboreadores
	Endotelinas
	Factor activador de las plaquetas
	Canabinoides
	Luz

VIP, péptido intestinal vasoactivo; GRP, péptido liberador de gastrina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de tiroides; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante; hCG, gonadotropina coriónica humana.

TRIFOSFATO DE INOSITOL Y DIACILGLICEROL COMO SEGUNDOS MENSAJEROS

A menudo el **trifosfato de inositol (inositol 1,4,5-trifosfato** $[\mathbf{IP_3}]$**)** es el vínculo entre la unión del ligando a la membrana que actúa a través de los iones calcio con incremento rápido en la concentración citoplásmica de este ion. Cuando uno de estos ligandos se une a su receptor, la activación del receptor origina la actividad de la fosfolipasa C (PLC) en la síntesis interna de la membrana. Los ligandos unidos a los receptores acoplados a proteína G pueden hacer esto a través de proteínas G_q heterotriméricas, en tanto que los ligandos que se unen a receptores de la tirosina cinasa pueden realizar esto a través de otras vías de señalización celular. La fosfolipasa C tiene al menos ocho isoformas; fosfolipasa Cβ es activada por proteínas G heterotriméricas, en tanto que las formas fosfolipasa Cγ inician su actividad

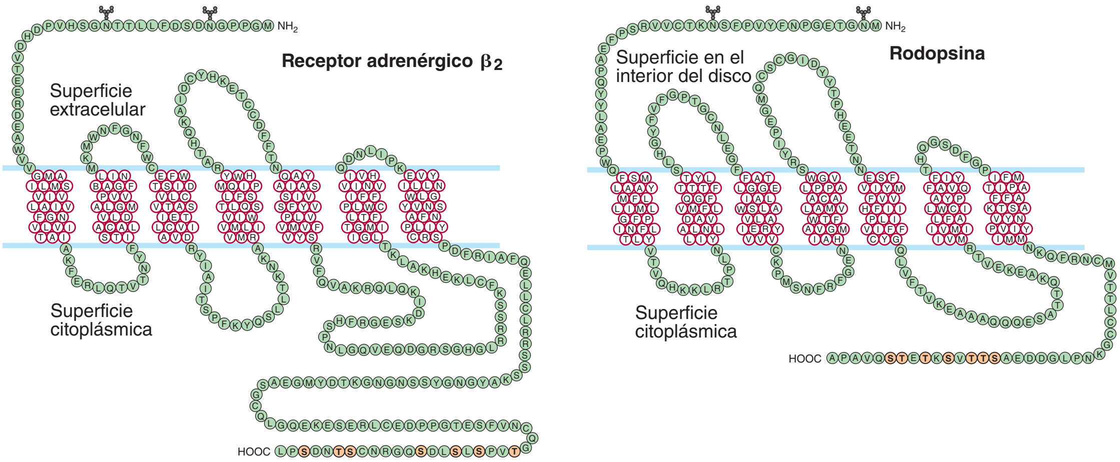

Receptor adrenérgico β2
Superficie extracelular
Superficie citoplásmica
NH2
HOOC
Rodopsina
Superficie en el interior del disco
Superficie citoplásmica
NH2
HOOC

FIGURA 2-24 Estructuras de dos receptores acoplados a proteína G. Los residuos de aminoácidos se identifican por sus códigos de una sola letra y los residuos de color naranja son sitios de fosforilación. Los símbolos con forma de Y identifican sitios de glucosilación. Obsérvese el extremo amino terminal, el extremo carboxilo terminal intracelular y siete de las regiones que abarcan la membrana de cada proteína. (Reproducida con autorización de Benovic JL et al: Light-dependent phosphorylation of rhodopsin by β-adrenergic receptor kinase. Reimpreso con permiso de *Nature* 1986;321:869. Copyright © 1986 by Macmillan Magazines).

a través de los receptores de tirosina cinasa. Las isoformas fosfolipasa C pueden catalizar la hidrólisis del lípido de membrana 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) para formar trifosfato de inositol y **diacilglicerol** (**DAG**) (fig. 2-25). El trifosfato de inositol difunde al retículo endoplásmico, donde desencadena la liberación de iones calcio en el citoplasma por la unión con el receptor de trifosfato de inositol, un conducto de calcio controlado por ligando (fig. 2-26). El diacilglicerol también es un segundo mensajero; éste permanece en la membrana celular, donde activa una de varias isoformas de **proteína cinasa C**.

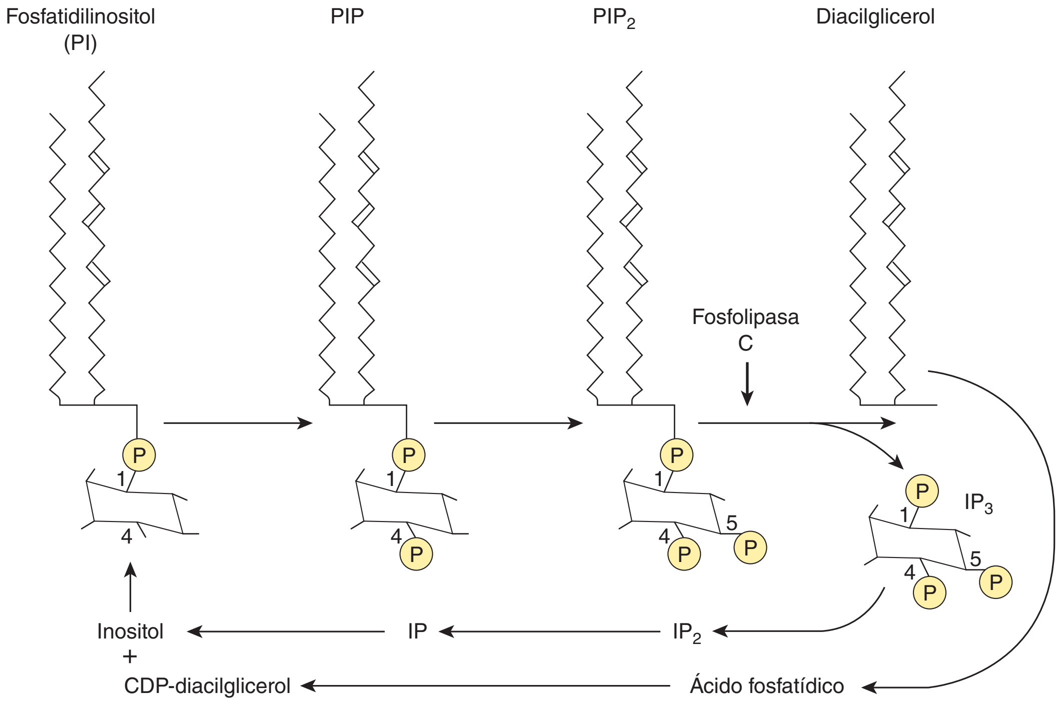

Fosfatidilinositol (PI)
PIP
PIP2
Diacilglicerol
Fosfolipasa C
P
1
4
5
IP3
Inositol
+
CDP-diacilglicerol
IP
IP2
Ácido fosfatídico

FIGURA 2-25 Metabolismo del fosfatidilinositol en las membranas celulares. El fosfatidilinositol sufre fosforilaciones sucesivas para dar origen a fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP) y más tarde a fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2). La fosfolipasa C_β y la fosfolipasa Cγ catalizan el desdoblamiento de PIP_2 a inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. También pueden formarse otros fosfatos de inositol y derivados del fosfatidilinositol. El trifosfato de inositol se desfosforila hasta inositol y el diacilglicerol se metaboliza a difosfato de citocina (CDP)-diacilglicerol. El CDP-diacilglicerol y el inositol se combinan para formar fosfatidilinositol, completando el ciclo. (Modificada de Berridge MJ: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem J 1984;220:345.)

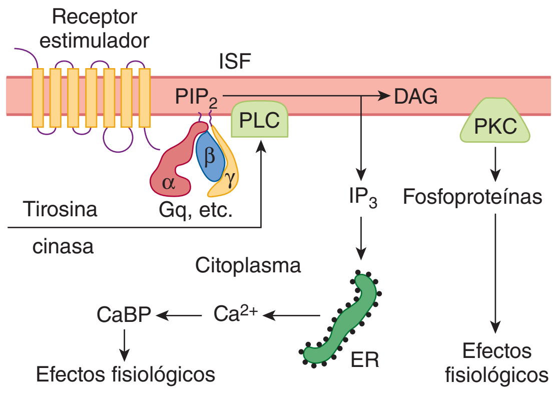


FIGURA 2-26 Representación esquemática de la liberación de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) como segundos mensajeros. La unión del ligando con el receptor acoplado con la proteína G activa a la fosfolipasa C $(PLC)_\beta$. De manera alternativa, la activación de receptores con los dominios de tirosina cinasa intracelular pueden activar la fosfolipasa Cγ. La hidrólisis resultante de fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2) produce IP_3, que libera iones calcio (Ca^{2+}) del retículo endoplásmico (ER), y diacilglicerol, que activa a la proteína cinasa C (PKC). CaBP, proteínas transportadoras de iones calcio; ISF, líquido intersticial.

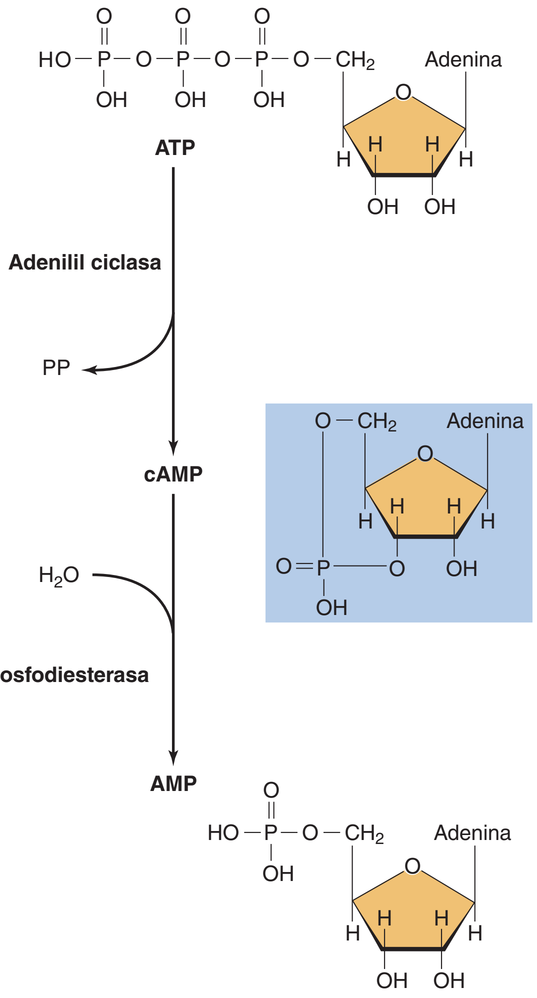


FIGURA 2-27 Síntesis y metabolismo del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último es un segundo mensajero que se forma por desdoblamiento de ATP por acción de la adenilil ciclasa, el cual, a su vez, es desdoblado por acción de la enzima fosfodiesterasa.

MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO

Otro segundo mensajero de importancia es el monofosfato de 3',5' adenosina cíclico (**AMP cíclico [cAMP]**; fig. 2-27). El AMP cíclico se forma a partir de ATP por la acción de la enzima **adenilil ciclasa** y se convierte a la forma fisiológicamente inactiva 5'AMP por la actividad de la enzima **fosfodiesterasa**. Algunas de las isoformas de fosfodiesterasa que desdoblan cAMP son inhibidas por metilxantinas, como cafeína y teofilina. Como consecuencia, estos compuestos pueden aumentar los efectos hormonales y de transmisión mediados por cAMP. El AMP cíclico activa una de las proteínas cinasas dependientes de nucleótidos cíclicos (**proteína cinasa A [PKA]**) que, al igual que la proteína cinasa C, cataliza la fosforilación de proteínas, cambia su conformación y altera su actividad. Además, la subunidad catalítica activa de la proteína cinasa A desplaza al núcleo y origina la fosforilación de la **proteína transportadora de elementos de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico** (**CREB**). Este factor de transcripción se une al ácido desoxirribonucleico y altera la transcripción de diversos genes.

PRODUCCIÓN DE cAMP POR LA ADENILIL CICLASA

La adenilil ciclasa es una proteína transmembrana que atraviesa la membrana en 12 ocasiones. Se han descrito 10 isoformas de esta enzima y cada una posee propiedades reguladoras distintas, lo cual hace posible que la vía de cAMP se ajuste a las necesidades específicas de los tejidos. Las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) generan activación, en tanto las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i) inactivan a la adenilil ciclasa (fig. 2-28). Cuando se une el ligando apropiado al receptor estimulador, la subunidad $G_s\alpha$ activa una de las adenilil ciclasas. Por el contrario, cuando el ligando apropiado se vincula con un receptor inhibidor, la subunidad $G_i\alpha$ inhibe a la adenilil ciclasa. Los receptores son específicos y responden con umbrales bajos sólo a un ligando o un grupo selecto de ligandos relacionados. No obstante, las proteínas G heterotriméricas median los efectos estimuladores e inhibidores originados por diferentes ligandos. Además, ocurre un efecto cruzado entre el sistema de fosfolipasa C y el sistema de adenilil ciclasa, porque varias de las isoformas de esta última son estimuladas por calmodulina. Por último, los efectos de la proteína cinasa A y de la proteína cinasa C son muy amplios y pueden verse afectados de manera directa o indirecta por la actividad de la adenilil ciclasa. La relación estrecha entre la activación de las proteínas G y las adenilil ciclasas permite la regulación espacial de la producción de cAMP. Todos estos acontecimientos y otros hacen posible el ajuste fino de la respuesta de dicho monofosfato para un resultado fisiológico particular en la célula.

Dos toxinas bacterianas tienen efectos importantes sobre la adenilil ciclasa y son mediadas por proteínas G. Una subuni-

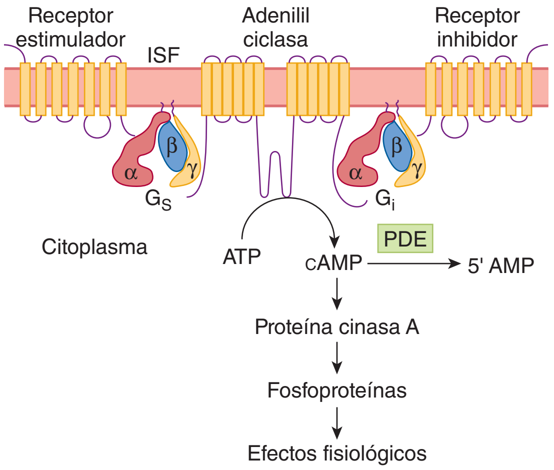


FIGURA 2-28 **Sistema del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).** La activación de la adenilil ciclasa cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) a cAMP. Este último activa a la proteína cinasa A, que causa la fosforilación de proteínas, generando los efectos fisiológicos. Los ligandos estimuladores se unen a los receptores estimuladores y activan a la adenilil ciclasa a través de la proteína G heterotrimérica estimuladora (G_s). Los ligandos inhibidores bloquean a la adenilil ciclasa a través de receptores inhibidores y de la proteína G heterotrimérica inhibidora (G_i). ISF, líquido intersticial.

dad A de la **toxina del cólera** cataliza la transferencia de ADP ribosa a un residuo de arginina en la mitad de la subunidad α de G_s. Esto bloquea la actividad de GTPasa, con estimulación prolongada de la adenilil ciclasa. La **toxina de tos ferina** cataliza la ribosilación de ADP de un residuo de cisteína cerca de la región carboxilo terminal de la subunidad α de G_i. Además de las implicaciones de estas alteraciones en procesos patológicos, ambas toxinas se utilizan para investigación básica de la función de proteínas G. La forscolina es un fármaco que también estimula la actividad de adenilil ciclasa por acción directa sobre la enzima.

GUANILIL CICLASA

Otro nucleótido cíclico de importancia fisiológica es el **monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico** o **cGMP)**. Éste es importante en las células de los conos y los bastones para la visión. Asimismo, hay conductos iónicos regulados por cGMP y éste activa la cinasa dependiente de cGMP, con la producción de diversos efectos fisiológicos.

Las guanilil ciclasas constituyen una familia de enzimas que cataliza la formación de cGMP. Se conocen dos formas (fig. 2-29). Una tiene un dominio extracelular amino terminal que es un receptor, un dominio único transmembrana y una porción citoplásmica con actividad catalítica de guanilil ciclasa. Se han identificado tres de tales guanilil ciclasas. Dos son receptores para péptido natriurético auricular (ANP; también conocido como factor natriurético auricular) y un tercero se une a la enterotoxina de *Escherichia coli* y al polipéptido gastrointestinal guanilina. La otra forma de guanilil ciclasa es soluble, contiene un grupo hem y no está unida a la membrana. Parece haber varias isoformas de enzimas intracelulares, las cuales son activadas por el óxido nítrico (NO) y los compuestos que lo contienen.

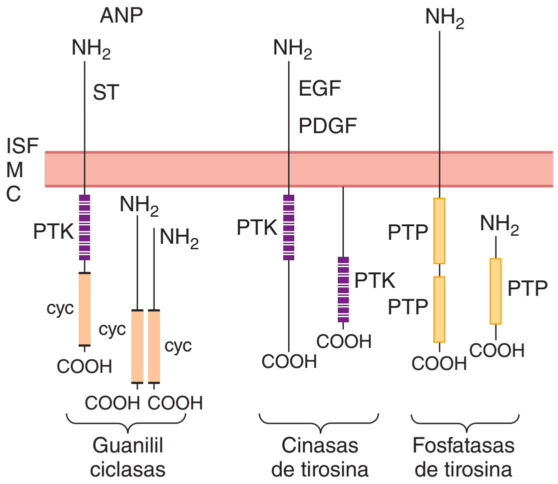


FIGURA 2-29 **Representación esquemática de las ciclasas de guanililo, las cinasas de tirosina y las fosfatasas de tirosina.** ANP, péptido natriurético auricular; C, citoplasma; cyc, dominio de la guanilil ciclasa; EGF, factor de crecimiento epidérmico; ISF, líquido intersticial; M, membrana celular; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PTK, dominios de la tirosina cinasa; PTP, dominios de la fosfatasa de tirosina; ST, enterotoxinas de *E. coli*. (Modificada de Koesling D, Böhme E, Schultz G: Guanylyl cyclases, a growing family of signal transducing enzymes. *FASEB J* 1991;5:2785.)

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento se han tornado gradualmente más importantes en muchos aspectos de la fisiología. Son polipéptidos y proteínas que por conveniencia se dividen en tres grupos. Uno de ellos está constituido por agentes que favorecen la multiplicación o el desarrollo de diversos tipos de células, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), activinas e inhibinas y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se han descrito más de 20 de estos factores. Las citocinas conforman un segundo grupo de factores, los cuales son producidos por macrófagos y linfocitos, así como por otras células; son importantes en la regulación del sistema inmunitario (cap. 3). De nuevo, se han descrito más de 20 sustancias de este grupo. El tercer grupo está constituido por factores estimuladores de las colonias, que regulan la proliferación y la maduración de eritrocitos y leucocitos.

Los receptores para factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y muchos otros factores que aceleran la multiplicación y el crecimiento celulares, tienen un solo dominio que abarca la membrana, con un dominio intracelular de tirosina cinasa (fig. 2-29). Cuando el ligando se une a un receptor de tirosina cinasa, en primer lugar causa la dimerización de los receptores similares. La dimerización origina activación parcial de los dominios intracelulares de tirosina cinasa y la fosforilación cruzada para la activación plena de cada uno. Una de las vías activadas por fosforilación conduce, a través de Ras (una proteína G pequeña), a proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y, por último, a la producción de factores de transcripción en el núcleo que alteran la expresión genética (fig. 2-30).

Los receptores para citocinas y los factores estimuladores de las colonias difieren de los otros factores de crecimiento en cuanto a que la mayoría de ellos no tiene dominios de tirosina cinasa en sus porciones citoplásmicas, y algunos muestran poca

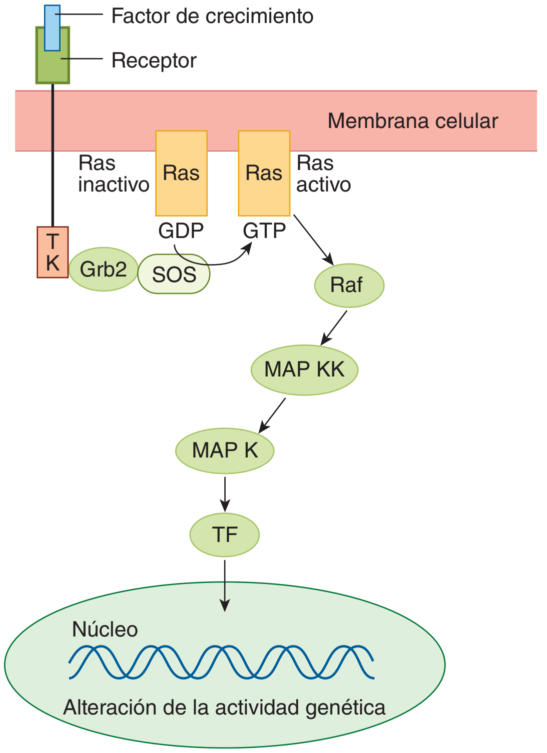

Factor de crecimiento
Receptor
Membrana celular
Ras inactivo
Ras
Ras
Ras activo
GDP
GTP
T K
Grb2
SOS
Raf
MAP KK
MAP K
TF
Núcleo
Alteración de la actividad genética

FIGURA 2-30 **Una de las vías directas por medio de las cuales los factores de crecimiento alteran la actividad genética.** TK, dominio de tirosina cinasa; Grb2, controlador activador de Ras; Sos, activador de Ras; Ras, producto del gen *ras*; MAP K, proteína cinasa activada por mitógeno; MAP KK, cinasa de cinasa MAP; TF, factores de transcripción. Hay comunicación cruzada entre esta vía y la vía del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), al igual que con las vías de trifosfato de inositol-diacilglicerol (IP_3-DAG).

o ninguna cola citoplásmica. No obstante, inician la actividad de la tirosina cinasa en el citoplasma. En particular, activan las denominadas tirosinas cinasas de Janus (**JAK**) en el citoplasma (fig. 2-31). Éstas a su vez fosforilan proteínas **transductoras de señales de la transcripción activada** (**STAT**). Estas últimas, fosforiladas, forman homodímeros y heterodímeros y se desplazan hacia el núcleo, donde actúan como factores de transcripción. Hay cuatro JAK conocidos para mamíferos y siete proteínas transductoras de señales de la transcripción activada conocidas. Es de interés que la vía cinasas de tirosina Janus-proteínas transductoras de señales de la transcripción activada (JAK-STAT) puede activarse por la hormona de crecimiento, y es otra vía directa importante de la superficie celular al núcleo. Sin embargo, debe enfatizarse en qué tanto las vías de Ras, como JAK-STAT, son complejas y hay comunicación cruzada entre ellas y con otras vías de señalización mencionadas antes.

Por último, nótese que el tema de segundos mensajeros y señalización intracelular es sumamente complejo, con múltiples vías e interacciones. En un libro como éste, sólo es posible enumerar y mencionar en general la información que será de utilidad para que el lector comprenda el resto de los aspectos de la fisiología (recuadro clínico 2-3).

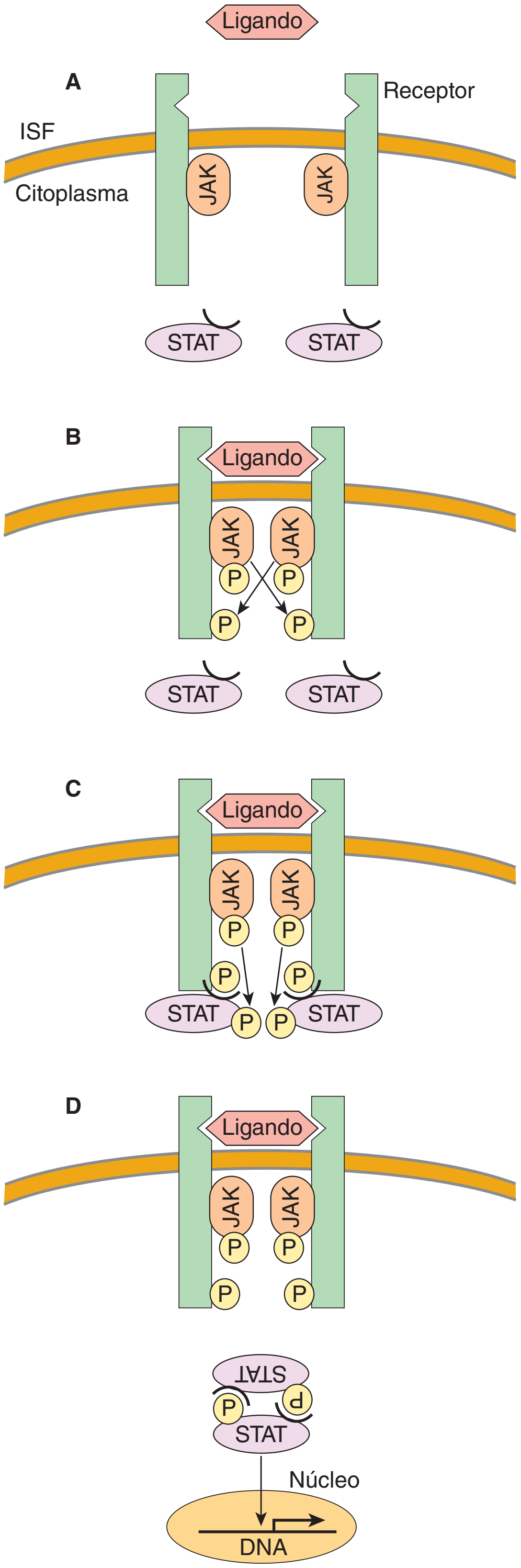

Ligando
A
Receptor
ISF
Citoplasma
JAK
JAK
STAT
STAT
B
Ligando
JAK
JAK
P
P
P
P
STAT
STAT
C
Ligando
JAK
JAK
P
P
P
P
STAT
P
P
STAT
D
Ligando
JAK
JAK
P
P
P
P
STAT
P
P
STAT
Núcleo
DNA

FIGURA 2-31 **Transducción de señales a través de la vía cinasas de tirosina Janus-transductores de señales de la transcripción activada (JAK-STAT). A)** El ligando se une produciendo la dimerización del receptor. **B**) Activación y fosforilación de tirosina de JAK. **C)** JAK fosforila a STAT. **D)** STAT se polimeriza y se desplaza hacia el núcleo, donde se une a elementos de respuesta en el ácido desoxirribonucleico (DNA). (Modificada de Takeda K, Kishimoto T, Akira S: STAT6: Its role in interleukin 4-mediated biological functions. J Mol Med 1997;75:317.)

HOMEOSTASIS

El entorno real de las células corporales es el componente intersticial de líquido extracelular. El funcionamiento normal de las

RECUADRO CLÍNICO 2-3

Enfermedades causadas por receptores y proteínas G

Muchas entidades patológicas han sido rastreadas hasta mutaciones en los genes para receptores. Por ejemplo, las mutaciones de receptores con pérdida de la función que originan trastornos han sido detectados para el receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol y el receptor de insulina. Otras enfermedades son generadas por la producción de anticuerpos contra receptores. Así, los anticuerpos contra los receptores de hormona estimulante de tiroides (TSH) causan enfermedad de Graves, y los anticuerpos contra receptores nicotínicos de acetilcolina originan miastenia grave.

Un ejemplo de pérdida de la función del receptor es la **diabetes insípida nefrógena** que es causada por pérdida de la habilidad de los receptores mutados de vasopresina V_2 para mediar la concentración de la orina. Los receptores mutantes pueden incrementar o perder su función. Una mutación de ganancia de función del receptor de iones calcio propicia inhibición excesiva de la secreción de hormona paratiroidea e **hipocalciemia hipercalciúrica familiar**. Las proteínas G pueden causar mutaciones con reducción o incremento de la función que producen enfermedades (cuadro 2-6). En una modalidad de seudohipoparatiroidismo, una proteína G heterotrimérica estimuladora α no responde a la hormona paratiroidea, lo cual genera síntomas de hipoparatiroidismo sin disminución en las concentraciones circulantes de hormona paratiroidea. La **testotoxicosis** es un padecimiento interesante que combina la pérdida y la ganancia de la función. En este trastorno, una mutación activadora de proteína G heterotrimérica estimuladora α causa secreción excesiva de testosterona y maduración sexual pubescente. Sin embargo, esta mutación es sensible a temperatura y se activa únicamente con temperaturas relativamente bajas de los testículos (33°C). A 37°C, la temperatura normal del resto del cuerpo, se sustituye el decremento de la función con la producción de hipoparatiroidismo y disminución de la respuesta a hormona estimulante de tiroides. Una mutación activadora diferente en proteína G heterotrimérica estimuladora α se vincula con áreas de pigmentación cutánea con bordes rugosos e hipercortisolismo, el síndrome de McCune-Albright. Esta mutación aparece durante el desarrollo fetal, creando un mosaico de células normales y anómalas. Una tercera mutación en la proteína G heterotrimérica estimuladora α reduce su actividad intrínseca de trifosfatasa de guanosina. Como consecuencia, es mucho más activa de lo normal y se produce monofosfato de adenosina cíclico en exceso. Esto da lugar a hiperplasia y, por último, a neoplasia en las células somatotrofas de la hipófisis anterior. Casi 40% de los tumores somatotrofos que causan acromegalia contiene mutaciones somáticas de este tipo.

CUADRO 2-6 Ejemplos de anomalías causadas por mutaciones con pérdida o ganancia de la función de proteínas G heterotriméricas acopladas a receptores y proteínas G.

Sitio	Tipo de mutación	Enfermedad
Receptor		
Opsinas de conos	Pérdida	Ceguera al color
Rodopsina	Pérdida	Nictalopía congénita; dos modalidades de retinitis pigmentosa
Vasopresina V_2	Pérdida	Diabetes insípida electrógena relacionada con el cromosoma X
ACTH	Pérdida	Deficiencia familiar de glucocorticoides
LH	Ganancia	Pubertad precoz masculina familiar
TSH	Ganancia	Hipertiroidismo familiar no autoinmunitario
TSH	Pérdida	Hipotiroidismo familiar
Iones calcio	Ganancia	Hipocalciemia hipercalciúrica familiar
Tromboxano A_2	Pérdida	Hemorragia congénita
Endotelina B	Pérdida	Enfermedad de Hirschsprung
Proteína G		
$G_s\,\alpha$	Pérdida	Seudohipotiroidismo tipo 1a
$G_s\,\alpha$	Ganancia/pérdida	Testotoxicosis
$G_s\,\alpha$	Ganancia (mosaicismo)	Síndrome de McCune-Albright
$G_s\,\alpha$	Ganancia	Adenomas somatotrofos con acromegalia
$G_i\,\alpha$	Ganancia	Tumores ováricos y suprarrenales

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides; G_s, proteína G heterotrimérica estimuladora; G_i, proteína G heterotrimérica inhibidora. Modificado de Lem J: Diseases of G-protein-coupled signal transduction pathways: The mammalian visual system as a model. *Semin Neurosci* 1998;9:232.

células depende de la constancia de este líquido y no es de sorprender que los animales multicelulares hayan desarrollado un número inmenso de mecanismos reguladores para mantenerlo en equilibrio. Para describir “los diversos procesos fisiológicos que sirven para restablecer el estado normal, una vez que éste ha sido alterado”, W.B. Cannon acuñó el término **homeostasis**. Las propiedades amortiguadoras de los líquidos corporales y los ajustes renales y respiratorios para corregir la presencia de cantidades excesivas de ácidos o álcalis son ejemplos de mecanismos homeostáticos. Hay incontables ejemplos y gran parte de la fisiología revisa los mecanismos reguladores que actúan para preservar el equilibrio del medio interno. Muchos de estos procesos reguladores operan con base en el principio de retroalimentación negativa; las desviaciones de un punto de ajuste normal dado son detectadas por un sensor, y las señales provenientes de éste desencadenan cambios compensadores que continúan hasta que se alcanza de nuevo el punto de ajuste.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células y los organelos intracelulares están rodeados por una membrana semipermeable. Las membranas biológicas tienen una bicapa lipídica con un centro hidrófobo y regiones externas que proporcionan una barrera entre los compartimientos interno y externo, así como una base para las reacciones bioquímicas. La membrana posee abundantes proteínas estructurales y funcionales que pueden integrarse en aquélla o quizá se relacionen con uno de los lados de la bicapa lipídica. Estas proteínas contribuyen en gran medida a las propiedades de semipermeabilidad de las membranas biológicas.
- Las mitocondrias son organelos en los que ocurre la fosforilación oxidativa en las células eucariotas. Contienen su propio ácido desoxirribonucleico, sin embargo, las proteínas en la mitocondria están codificadas por ácido desoxirribonucleico mitocondrial y celular. Las mitocondrias son importantes en la señalización celular especializada.
- Los lisosomas y los peroxisomas son organelos unidos a la membrana que contribuyen al procesamiento de lípidos y proteínas. Aquéllos llevan a cabo esta función, en parte, al generar un contenido ácido (lisosomas) u oxidativo (peroxisomas) con respecto al citosol celular.
- El citoesqueleto es una red constituida por tres tipos de filamentos que proporciona integridad estructural a la célula y un medio para el desplazamiento de los organelos y de otras estructuras. La actina es el bloque básico fundamental para los filamentos delgados y constituye hasta 15% de las proteínas celulares. Los filamentos de actina son importantes en la contracción celular, la migración y la señalización. Los filamentos de actina también proporcionan la estructura básica para la contracción muscular. Los filamentos intermedios son sobre todo de tipo estructural. Las proteínas que constituyen los filamentos intermedios son específicos del tipo celular. Los microtúbulos están formados por subunidades de tubulina. Los microtúbulos proveen una estructura dinámica a las células que permite el movimiento de los componentes celulares en el interior de la misma.
- Hay tres superfamilias de proteínas motoras en la célula que utilizan la energía del ATP para producir fuerza, movimiento, o ambos. La miosina es un generador de fuerza para la contracción de la célula muscular. También hay miosinas celulares que interactúan con el citoesqueleto (sobre todo filamentos delgados) para participar en la contracción y en el movimiento del contenido celular. Las cinesinas y las dineínas celulares son proteínas motoras que interactúan principalmente con los microtúbulos para desplazar la carga alrededor de las células.
- Las moléculas de adhesión celular colaboran en mantener unidas las células una con otra o con la matriz extracelular y para hacer posible el inicio de la señalización celular. Hay cuatro familias principales de estas proteínas: integrinas, inmunoglobulinas, caderinas y selectinas.
- Las células contienen diferentes complejos proteínicos que actúan como conexiones con otras células o con la matriz extracelular. Las uniones estrechas proporcionan cúmulos intercelulares que unen a las células en una barrera hística regulada. Tales uniones también suministran un mecanismo de barrera para el movimiento de las proteínas en la membrana celular y, así, ellas son importantes en la polarización celular. Las uniones celulares intercomunican las células de modo que ocurra el paso directo de moléculas pequeñas entre dos células. Los desmosomas y las uniones adherentes son estructuras especializadas que conservan unidas a las células. Los hemidesmosomas y las adhesiones focales unen las células a su lámina basal.
- El núcleo es un organelo que contiene el DNA celular y es el sitio de transcripción. Hay siete organelos que se originan en el núcleo, los cuales incluyen el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Estos organelos son importantes en el procesamiento de proteínas para la corrección de los compartimientos en el interior de la célula.
- La exocitosis y endocitosis son fenómenos de la función vesicular que hacen posible el movimiento de proteínas y lípidos en el interior y el exterior de la célula, y en la membrana plasmática. La exocitosis puede ser constitutiva o no constitutiva; ambas corresponden a procesos regulados que requieren proteínas especializadas para la función vesicular. La endocitosis es la formación de vesículas en la membrana plasmática para captar el material del espacio extracelular hacia el interior de la célula. Algunas endocitosis se definen en parte por el tamaño de las vesículas formadas, en tanto otras se definen por las estructuras de la membrana que contribuyen a la endocitosis. Todos estos son procesos con regulación estrecha.
- Las membranas contienen diversas proteínas y complejos proteínicos que permiten el transporte de moléculas pequeñas. Los conductos iónicos acuosos son proteínas que abarcan la membrana y que pueden abrirse para que la difusión selectiva de iones ocurra a través de la membrana, siguiendo su gradiente electroquímico. Las proteínas transportadoras se unen a moléculas pequeñas y muestran cambios conformacionales para que pasen las moléculas pequeñas a través de la membrana. El transporte facilitado puede ser pasivo o activo. El transporte activo necesita energía para el transporte, la cual suele obtenerse de la hidrólisis de ATP.
- Las células pueden comunicarse con otras a través de mensajeros químicos. Por lo regular, los mensajeros individuales (ligandos) se unen a un receptor en la membrana plasmática para iniciar los cambios intracelulares que conducen a los cambios fisiológicos. Las familias de receptores de membrana plasmática incluyen los conductos iónicos, receptores acoplados a proteína G o a diversos receptores vinculados con enzimas (p. ej., receptores de tirosina cinasa). Hay receptores citosólicos adicionales (p. ej., receptores de esteroides) que pueden unirse a compuestos embebidos en la membrana. La activación de receptores propicia cambios celulares que abarcan modificaciones en el potencial de membrana, activación de proteínas G heterotriméricas, incremento de las moléculas de segundo mensajero o el inicio de la transcripción.
- Los segundos mensajeros son moléculas que sufren cambios rápidos en su concentración en la célula después del reconocimiento de un mensajero primario. Moléculas que con frecuencia actúan como segundo mensajero incluyen iones calcio, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), monofosfato cíclico de guanina (cGMP), trifosfato de inositol (IP_3) y óxido nítrico (NO).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas, elija la mejor respuesta a menos que se indique lo contrario.

1. La Na, K ATPasa electrógena desempeña una función crítica en la fisiología celular al
   A) utilizar la energía en el ATP para sacar de la célula tres iones sodio e intercambiarlos por dos iones potasio hacia el interior de la célula
   B) usar la energía del ATP para sacar de la célula tres iones potasio e intercambiarlos por dos iones sodio hacia el interior de la célula
   C) utilizar la energía para desplazar los iones sodio hacia el interior de la célula o los iones potasio hacia el exterior de la célula para la síntesis de ATP
   D) usar la energía para desplazar iones sodio fuera de la célula o iones potasio hacia el interior de la célula para la síntesis de ATP

2. Las membranas celulares
   A) contienen relativamente pocas moléculas proteínicas
   B) poseen muchas moléculas de carbohidratos
   C) tienen permeabilidad irrestricta a los electrólitos, pero no a las proteínas
   D) portan un contenido proteínico y lipídico dependiente de su ubicación en el interior de la célula
   E) tienen una composición estable a lo largo de la vida de la célula

3. Los segundos mensajeros
   A) son sustancias que interactúan con el primer mensajero fuera de la célula
   B) son sustancias que se unen con el primer mensajero en la membrana celular
   C) son hormonas secretadas por las células en respuesta a la estimulación por otra hormona
   D) median las respuestas intracelulares a diferentes hormonas y neurotransmisores
   E) no se forman en el encéfalo

4. El complejo de Golgi
   A) es un organelo que participa en el desdoblamiento de proteínas y lípidos
   B) es un organelo que posee una función en el procesamiento de las proteínas después de la traducción
   C) es un organelo que toma parte en la producción de energía
   D) es un organelo que participa en la transcripción y la traducción
   E) es un compartimiento subcelular que almacena proteínas para su circulación hacia el núcleo

5. La endocitosis
   A) incluye la fagocitosis y la pinocitosis, pero no la captación de contenido extracelular mediado por clatrina o dependiente de cavéolas
   B) se refiere a la fusión de una vesícula intracelular con la membrana plasmática para verter el contenido intracelular al medio extracelular
   C) se refiere a la invaginación de la membrana plasmática para la captación de contenido extracelular hacia la célula
   D) se refiere al tránsito vesicular entre las diversas capas del aparato de Golgi

6. Los receptores acoplados a proteína G
   A) son proteínas de membrana intracelular que ayudan a regular el desplazamiento en el interior de la célula
   B) son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan a moléculas de señalización primaria extracelular para la activación de proteínas G pequeñas
   C) son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan para unirse con moléculas de señalización primaria en el espacio extracelular, para la activación de proteínas G heterotriméricas
   D) son proteínas intracelulares que se acoplan con moléculas de mensajero primario con transcripción

7. Las uniones estrechas son comunicaciones intercelulares que
   A) actúan principalmente para conservar separadas a las células y facilitar el transporte a través de barreras hísticas
   B) se desempeñan como puentes citoplásmicos regulados para compartir moléculas pequeñas entre las células
   C) actúan como barrera para prevenir desplazamiento proteínico en el interior de la membrana celular
   D) son componentes celulares para la exocitosis constitutiva que ocurre entre células adyacentes

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2007.

Cannon WB: *The Wisdom of the Body*. Norton, 1932.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. McGraw-Hill, 1998.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2nd ed. Saunders, Elsevier, 2008.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3rd ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO

3

Inmunidad, infección e inflamación

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia de la inmunidad, sobre todo con respecto a la defensa del cuerpo contra invasores microbianos.
- Definir los tipos de células circulantes e hísticas que contribuyen a las respuestas inmunitaria e inflamatoria.
- Describir cómo los fagocitos pueden destruir las bacterias interiorizadas.
- Identificar las funciones de los factores de crecimiento hemopoyéticos, citocinas y quimiocinas.
- Delinear las funciones y mecanismos de la inmunidad innata, adquirida, humoral y celular.
- Comprender las bases de las respuestas inflamatorias y la cicatrización de heridas.

INTRODUCCIÓN

Como un sistema expuesto, el cuerpo está llamado a defenderse de manera continua de invasores potencialmente dañinos, como bacterias, virus y otros microbios. Esto se logra mediante la respuesta del sistema inmunitario, que se subdivide en innata y de adaptación (o adquirida). El sistema inmunitario está compuesto por células efectoras especializadas que perciben y responden a antígenos ajenos y otros patrones moleculares que no existen en los tejidos humanos. De igual manera, el sistema inmunitario elimina las células propias del cuerpo que envejecieron o que son anormales, como las cancerosas. Por último, a veces los tejidos normales del hospedador se convierten en el blanco de un ataque inmunitario inadecuado, como en las enfermedades autoinmunitarias o en situaciones en las que las células normales se dañan como testigos inocentes cuando el sistema inmunitario monta una respuesta inflamatoria contra un invasor. Una descripción completa de todos los aspectos de la inmunología moderna está fuera del alcance de este libro. Sin embargo, el estudiante de fisiología debe tener un conocimiento práctico de las funciones inmunitarias y su regulación, debido a la apreciación cada vez mayor de las formas en las cuales el sistema inmunitario puede contribuir a la regulación fisiológica normal en diversos tejidos, así como las contribuciones de los efectores inmunitarios a la fisiopatología.

CÉLULAS INMUNITARIAS EFECTORAS

Muchas células inmunitarias efectoras circulan en la sangre como los leucocitos. Además, la sangre es el conducto para las células precursoras que después se transforman en células inmunitarias de los tejidos. Las células inmunitarias circulantes incluyen **granulocitos (leucocitos polimorfonucleares, PMN),** que incluyen **neutrófilos, eosinófilos** y **basófilos**; **linfocitos**, y **monocitos**. Estas células amplifican aún más las respuestas inmunitarias después de su migración extravascular, al igual que los **macrófagos** hísticos (derivados de monocitos) y los **mastocitos** (relacionados con los basófilos). En conjunto, estas células brindan al cuerpo defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias.

GRANULOCITOS

Todos los granulocitos tienen gránulos citoplásmicos que contienen sustancias con actividad biológica implicadas en reacciones inflamatorias y alérgicas.

La vida media promedio de un neutrófilo en la circulación es de 6 h. Por tanto, para mantener la cantidad normal en la sangre circulante es necesario producir más de 100 000 millones de neutrófilos al día. Muchos neutrófilos entran a los tejidos, sobre todo si son impulsados a hacerlo por una infección o por citocinas inflamatorias. Son atraídos a la superficie endotelial por moléculas de adhesión celular denominadas selectinas y recubren al endotelio. Luego se unen con firmeza a las moléculas para adhesión de neutrófilos de la familia de la integrina. A continuación se introducen a través de las paredes de los capilares, entre las células endoteliales, por un proceso llamado **diapédesis**. Muchos de los neutrófilos que salen de la circulación entran al tubo digestivo y al final eliminan del cuerpo.

La invasión bacteriana del cuerpo desencadena la **respuesta inflamatoria**. Se estimula a la médula ósea para que produzca y libere grandes cantidades de neutrófilos. Los productos bacterianos interactúan con factores plasmáticos y células para producir agentes que atraen a los neutrófilos al área infectada (**quimiotaxis**). Los agentes quimiotácticos, que son parte de una gran familia creciente de **quimiocinas** (véase más adelante), incluyen un componente del sistema del complemento (C5a); leucotrienos, y polipéptidos provenientes de linfocitos, mastocitos y basófilos. Otros factores plasmáticos actúan sobre las bacterias para hacerlas "apetecibles" para los fagocitos (**opsonización**). Las principales opsoninas que cubren a las bacterias son inmunoglobulinas de una clase particular (IgG) y proteínas del complemento (véase más adelante). Las bacterias cubiertas se unen luego con receptores en la membrana celular de los neutrófilos. Mediante las respuestas mediadas por la proteína G heterotrimérica, esto aumenta la actividad motriz de la célula, la exocitosis y la llamada explosión respiratoria. El aumento de la actividad motriz deriva en la ingestión rápida de la bacteria por endocitosis (**fagocitosis**). Mediante la **exocitosis**, los gránulos del neutrófilo liberan su contenido hacia las vacuolas fagocíticas que contienen a las bacterias y también hacia el espacio intersticial (**desgranulación**). Los gránulos contienen varias proteasas más proteínas antimicrobianas llamadas **defensinas**. Además, se activa la enzima **oxidasa de NADPH** que está unida a la membrana celular, con lo que se producen metabolitos tóxicos de oxígeno. La combinación de éstos con las enzimas proteolíticas de los gránulos convierten al neutrófilo en una máquina destructora muy efectiva.

La activación de la oxidasa de NADPH se relaciona con un aumento intenso en la captación y metabolismo del oxígeno en el neutrófilo (**el impulso respiratorio**) y generación de O_2^- mediante la reacción siguiente:

$$\mathrm{NADPH} + \mathrm{H}^+ + 2\mathrm{O}_2 + \rightarrow \mathrm{NADP}^+ + 2\mathrm{H}^+ + 2\mathrm{O}_2^-$$

O_2^- es un **radical libre** que se forma por la adición de un electrón al O_2. Dos O_2^- reaccionan con dos H^+ para formar H_2O_2 en una reacción catalizada por la variante citoplásmica de la dismutasa de superóxido (SOD-1):

$$\mathrm{O}_2^- + \mathrm{O}_2^- + \mathrm{H}^+ + \mathrm{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD-1}} \rightarrow \mathrm{H}_2\mathrm{O}_2 + \mathrm{O}_2$$

O_2^- y H_2O_2 son oxidantes que actúan como bactericidas efectivos, pero H_2O_2 se convierte en H_2O y O_2 por acción de la enzima **catalasa**. La variante citoplásmica de SOD contiene tanto zinc como cobre. Se encuentra en muchas partes del cuerpo. Está defectuosa a causa de una mutación genética en una forma familiar de **esclerosis lateral amiotrófica** (ALS; cap. 19). Por lo tanto, podría ser que O_2^- se acumulara en las neuronas motoras y las destruyera, al menos en una variante de esta enfermedad progresiva y mortal. Los seres humanos también tienen dos formas más de SOD codificadas por al menos un gen diferente.

Los neutrófilos también liberan **mieloperoxidasa**, que cataliza la conversión de Cl^-, Br^-, I^- y SCN^- en los ácidos correspondientes (HOCl, HOBr, etc.). Estos ácidos también son oxidantes potentes. Como el Cl^- abunda en los líquidos corporales, el principal producto es ácido hipocloroso (HOCl).

Además de la mieloperoxidasa y las defensinas, los gránulos de los neutrófilos contienen elastasa, dos metaloproteinasas que atacan la colágena y diversas proteasas más que ayudan a destruir a los microorganismos invasores. Estas enzimas actúan en cooperación con el O_2^-, H_2O_2 y HOCl formados por la acción de la oxidasa de NADPH y la mieloperoxidasa para producir una zona destructiva alrededor del neutrófilo activado. Esta zona es efectiva para destruir a los microorganismos invasores, pero en ciertas enfermedades (p. ej., artritis reumatoide), los neutrófilos también producen destrucción local de los tejidos del hospedero.

Los movimientos de las células en la fagocitosis y la migración al sitio de la infección requieren de los microtúbulos y microfilamentos (cap. 1). La función adecuada de los microfilamentos implica la interacción de la actina que contienen con la miosina-1 en el exterior de la membrana celular (cap. 1).

Al igual que los neutrófilos, los **eosinófilos** tienen una vida media corta en la circulación, las selectinas los atraen a la superficie de las células endoteliales, se unen con las integrinas que los fijan a la pared vascular e ingresan a los tejidos por diapédesis. Al igual que los neutrófilos, liberan proteínas, citocinas y quimiocinas que causan inflamación, pero son capaces de destruir a los microorganismos invasores. Sin embargo, los eosinófilos tienen cierta selectividad en la forma en que responden y en las moléculas destructivas que secretan. Su maduración y activación en los tejidos se estimula especialmente por IL-3, IL5 y GM-CSF (véase más adelante). Son muy abundantes en la mucosa del tubo digestivo, donde tienen un papel defensivo contra parásitos, y en la mucosa de las vías respiratorias y urinarias. Los eosinófilos circulantes se incrementan en las enfermedades alérgicas como el asma, y en varias otras enfermedades respiratorias y gastrointestinales.

Los **basófilos** también ingresan a los tejidos, y liberan proteínas y citocinas. Se parecen, pero no son idénticos, a los mastocitos, y al igual que los mastocitos contienen histamina (véase más adelante). Liberan histamina y otros mediadores inflamatorios cuando se activan por la unión de antígenos específicos a moléculas de IgE que están fijas en la célula y son indispensables para las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Estas reacciones van desde urticaria leve y rinitis hasta el choque anafiláctico grave. Los antígenos que desencadenan la formación de IgE y la activación de los basófilos (y mastocitos) son inocuos para la mayoría de las personas y se conocen como alergenos.

MASTOCITOS

Los **mastocitos** son células del tejido conectivo que tienen muchos gránulos y son abundantes en los tejidos que entran en contacto con el exterior, como la zona debajo de las superficies epiteliales. Sus gránulos contienen proteoglucanos, histamina y muchas proteasas. Al igual que los basófilos, se desgranulan cuando los alergenos se unen con moléculas de IgE dirigidas contra ellos que antes cubrieron la superficie celular de los mastocitos. Participan en las respuestas inflamatorias iniciadas por inmunoglobulinas IgE e IgG (véase más adelante). La inflamación combate a los parásitos invasores. Además de su participación en la inmunidad adquirida, liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α) como respuesta a los productos bacterianos por un mecanismo independiente de los anticuerpos, por lo que participa en la **inmunidad innata** inespecífica que combate infecciones antes de que se desarrolle una respuesta inmunitaria de adaptación (véase más adelante). La desgranulación de los mastocitos marcados produce manifestaciones clínicas de alergia, incluso hasta de anafilaxia.

MONOCITOS

Los monocitos ingresan al torrente sanguíneo desde la médula ósea y circulan durante casi 72 h. Luego entran a los tejidos y se convierten en **macrófagos hísticos** (fig. 3-1). Se desconoce su tiempo de vida en los tejidos, pero los datos provenientes de casos de trasplante de médula ósea en humanos sugieren que persisten cerca de tres meses. Al parecer no regresan a la circulación. Algunos de ellos terminan como las células gigantes multinucleadas que se observan en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la tuberculosis. Los macrófagos hísticos incluyen las células de Kupffer del hígado, los macrófagos alveolares en los pulmones (cap. 35) y las células de la microglia en el cerebro, todos los cuales provienen de la circulación. Antes se denominaban **sistema reticuloendotelial**, pero parece más apropiado el término genérico **sistema de macrófagos hísticos**.

Los macrófagos se activan por las citocinas liberadas de los linfocitos T, entre otros. Los macrófagos activados migran como respuesta a estímulos quimiotácticos, y envuelven y destruyen a las bacterias mediante procesos casi siempre similares a los que ocurren en los neutrófilos. Tienen un papel clave en la inmunidad (véase más adelante). También secretan hasta 100 sustancias diferentes, incluidos factores que tienen efectos sobre los linfocitos y otras células, prostaglandinas de la serie E y factores promotores de la coagulación.

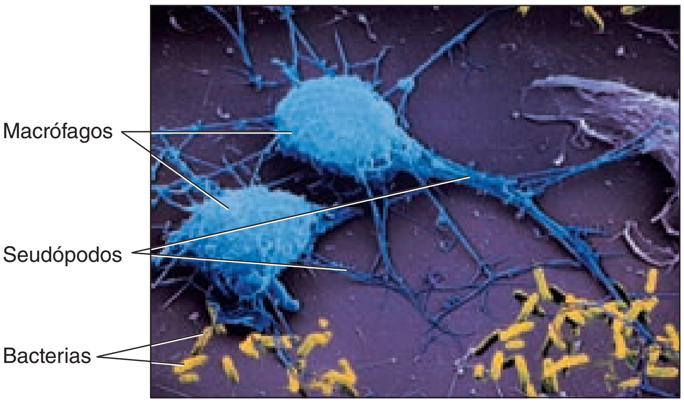


FIGURA 3-1 **Macrófagos en contacto con bacterias que se preparan para envolverlas.** La figura es una versión con color de un barrido con microscopio electrónico.

FACTORES ESTIMULANTES DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS

La producción de leucocitos está regulada con gran precisión en las personas sanas; la producción de granulocitos aumenta en forma drástica y rápida en las infecciones. La proliferación y autorrenovación de los hemocitoblastos (HSC) depende del **factor de células primordiales o citoblastos (SCF)**. Otros factores especifican linajes celulares específicos. La proliferación y maduración de las células que ingresan a la sangre desde la médula ósea están reguladas por factores de crecimiento glucoproteínicos u hormonas que inducen la proliferación y maduración de una o más de las líneas celulares implicadas (cuadro 3-1). La regulación de la producción de eritrocitos por la **eritropoyetina** se trata en el capítulo 39. Tres factores más se llaman **factores estimulantes de colonias (CSF)** porque estimulan la proliferación de un solo tipo de célula primordial en agar suave, con lo que se forman colonias en este medio de cultivo. Los factores que estimulan la producción de células primordiales específicas incluyen **CSF de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), CSF de granulocitos (G-CSF)** y **CSF de macrófagos (M-CSF)**. Las interleucinas **IL-1** e **IL-6**, seguidas de **IL-3** (cuadro 3-1), actúan en secuencia para convertir las células primordiales pluripotentes no comprometidas en comprometidas. IL-3 también se conoce como **multi-CSF**. Cada uno de los CSF tiene una acción predominante, pero todos los CSF y las interleucinas tienen funciones superpuestas. Además, activan y sostienen a las células sanguíneas maduras. Es interesante que los genes para muchos de estos factores se sitúan juntos en el brazo largo del cromosoma 5; es posible que se originaran por duplicación de un gen ancestral.

También resulta interesante que la hematopoyesis basal sea normal en ratones en los que se inactiva el gen para GM-CSF, lo que indica que la pérdida de un factor puede compensarse con los otros. Por otro lado, la ausencia de GM-CSF induce la acumulación de factor tensoactivo (surfactante) en los pulmones (cap. 35).

Como se explica en el capítulo 39, la eritropoyetina se produce en parte por las células renales y es una hormona circulante. Los otros factores son producto de los macrófagos, células T activadas, fibroblastos y células endoteliales. En mayor medida, los factores tienen acción local en la médula ósea (recuadro clínico 3-1).

LINFOCITOS

Los linfocitos son elementos clave en la generación de inmunidad (véase más adelante). Después del nacimiento, se forman algunos linfocitos en la médula ósea. Sin embargo, la mayoría se produce en los ganglios linfáticos (fig. 3-2), timo y bazo

CUADRO 3-1 Factores hematopoyéticos de crecimiento

Citocina	Líneas celulares estimuladas	Origen de la citocina
IL-1	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
IL-3	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Linfocitos T
IL-4	Basófilos	Linfocitos T
IL-5	Eosinófilos	Linfocitos T
IL-6	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Células endoteliales Fibroblastos Macrófagos
IL-11	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Fibroblastos Osteoblastos
Eritropoyetina	Eritrocitos	Riñones Células de Kupffer hepáticas
SCF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
G-CSF	Granulocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
GM-CSF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos Linfocitos T
M-CSF	Monocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
Trombopoyetina	Megacariocitos	Hígado, riñones

Clave: IL, interleucina; CSF, factor estimulante de colonias; G, granulocitos; M, macrófagos; SCF, factor de células primordiales.

Reproducido con autorización a partir de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed., McGraw-Hill, 2003.

RECUADRO CLÍNICO 3-1

Trastornos de la función fagocítica

Se han descrito más de 15 defectos primarios en la función de los neutrófilos, junto con al menos 30 trastornos más en los que hay depresión secundaria de la función de los neutrófilos. Los pacientes con estas enfermedades son susceptibles a infecciones relativamente leves cuando sólo se afecta el sistema de neutrófilos, pero que pueden ser graves cuando se afecta también el sistema de monocitos-macrófagos hísticos. En uno de los síndromes (hipomotilidad de neutrófilos), la actina de los neutrófilos no se polimeriza en forma normal y estas células se mueven despacio. En otro, existe una deficiencia congénita de integrinas leucocíticas. En una enfermedad más grave (enfermedad granulomatosa crónica), hay una falla en la generación de O_2^- en los neutrófilos y monocitos, con la incapacidad consecuente para destruir muchas bacterias fagocitadas. En la deficiencia congénita grave de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, existen múltiples infecciones por la falta de generación del NADPH necesario para la producción de O_2^-. En la deficiencia congénita de mieloperoxidasa, el poder de destrucción microbiano está reducido porque no se forma el ácido hipocloroso.

a partir de células precursoras que originalmente provinieron de la médula ósea y se procesaron en el timo o equivalente de la bolsa de Fabricio (véase más adelante). Los linfocitos entran a la circulación sanguínea casi siempre a través de los vasos linfáticos. En cualquier momento determinado, sólo 2% de los linfocitos del cuerpo está en la sangre periférica. Casi todos los restantes están en los órganos linfoides. Se calcula que en los seres humanos, 3.5×10^{10} linfocitos ingresan cada día a la circulación, sólo a través del conducto torácico, pero esta cifra incluye células que regresan a los linfáticos y por tanto, pasaron por el conducto torácico más de una vez. Los efectos de las hormonas corticosuprarrenales sobre los órganos linfoides, los linfocitos circulantes y los granulocitos se tratan en el capítulo 22.

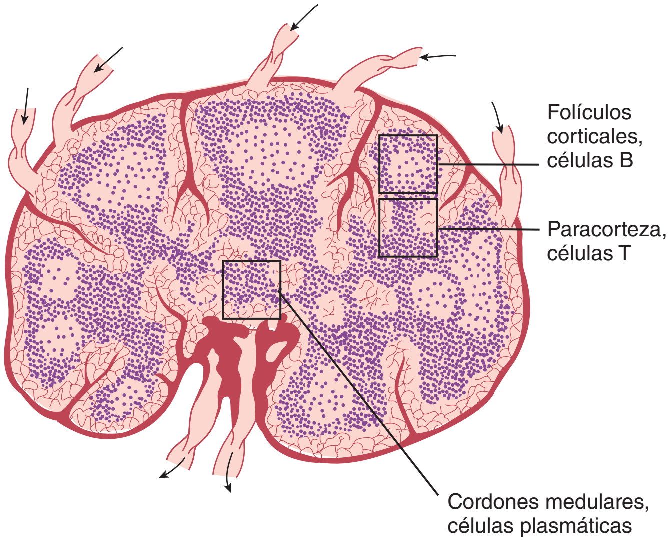

Folículos corticales, células B
Paracorteza, células T
Cordones medulares, células plasmáticas

FIGURA 3-2 Anatomía de un ganglio linfático normal. (Tomada de Chandrasoma. Reproducida con autorización a partir de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed., McGraw-Hill, 2003.)

INMUNIDAD

GENERALIDADES

Los insectos y otros invertebrados sólo tienen **inmunidad innata**. Este sistema se activa por receptores que se unen con secuencias de azúcares, grasas o aminoácidos en las bacterias comunes y activan varios mecanismos de defensa. Los receptores están codificados en la línea germinal y su estructura fundamental no se modifica con la exposición al antígeno. En varias especies, las defensas activadas incluyen liberación de interferones, fagocitosis, producción de péptidos antibacterianos, activación del sistema de complemento y varias cascadas proteolíticas. Incluso las plantas liberan péptidos antibacterianos como respuesta a la infección. En los vertebrados también está presente la inmunidad innata, pero se complementa con la **inmunidad adaptativa** o **adquirida**, un sistema en el que se activan los linfocitos T y B por antígenos muy específicos. Tanto en la inmunidad innata como en la adquirida, los receptores implicados reconocen la forma de los antígenos, no su composición química específica. En la inmunidad adquirida, los linfocitos B activados forman clones que producen más anticuerpos que atacan a las proteínas ajenas. Después de repeler la invasión, persiste una pequeña cantidad como células de memoria para que una segunda exposición al mismo antígeno produzca un ataque inmunitario rápido y magnificado. El fenómeno genético que condujo a la inmunidad adquirida ocurrió hace 450 millones de años en los ancestros de los vertebrados con mandíbula, y es probable que se tratara de la inserción de un transposón en el genoma, de tal forma que hizo posible la generación de un repertorio inmenso de receptores de células T que están presentes en el cuerpo.

En los vertebrados, incluidos los humanos, la inmunidad innata brinda la primera línea de defensa contra infecciones y también inicia la respuesta inmunitaria adquirida, más lenta, pero más específica (fig. 3-3). En los vertebrados, los mecanismos inmunitarios naturales y adquiridos también atacan tumores y tejido trasplantado de otros animales.

Una vez activadas, las células inmunitarias se comunican mediante citocinas y quimiocinas. Destruyen virus, bacterias y otras células extrañas mediante la secreción de otras citocinas y activación del sistema de complemento.

CITOCINAS

Las citocinas son moléculas semejantes a hormonas que actúan casi siempre en forma paracrina para regular respuestas inmunitarias. No sólo las secretan linfocitos y macrófagos, también las células endoteliales, neuronas, células de la glía y de otros tipos. Al principio, la mayoría de las citocinas se nombraban según su acción; por ejemplo, factor de diferenciación de células B, factor 2 estimulante de células B. Sin embargo, la nomenclatura se sistematizó con base en un acuerdo internacional al de las **interleucinas**. Por ejemplo, el nombre del factor de diferenciación de células B se cambió a interleucina-4. El cuadro 3-2 presenta varias citocinas elegidas por su relevancia biológica y clínica, pero el alcance de este libro no abarca una lista de todas las citocinas, que ya son más de 100.

Muchos de los receptores para citocinas y factores de crecimiento hematopoyéticos (véase antes), así como los receptores para prolactina (cap. 25) y hormona del crecimiento (cap. 24) son miembros de una superfamilia de citocina-receptor que tiene

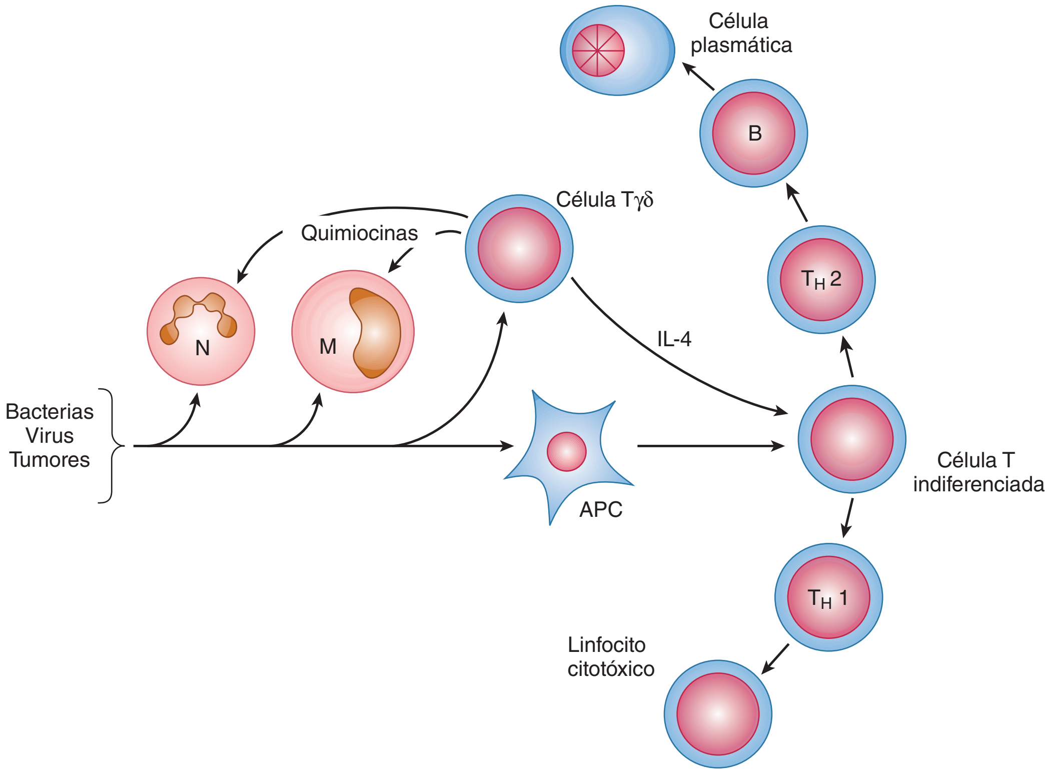


FIGURA 3-3 Forma en la que las bacterias, virus y tumores desencadenan la inmunidad innata e inician la respuesta inmunitaria adquirida. Las flechas indican mediadores/citocinas que actúan sobre la célula blanco mostrada y/o en vías de diferenciación. APC, célula presentadora de antígeno; M, monocito; N, neutrófilo; T_H1 y T_H2, células cooperadoras T tipos 1 y 2, respectivamente.

CUADRO 3-2 Ejemplos de citocinas y su relevancia clínica

Citocina	Orígenes celulares	Actividades principales	Relevancia clínica
Interleucina-1	Macrófagos	Activación de células T y macrófagos; promoción de la inflamación	Implicada en la patogenia del choque séptico, artritis reumatoide y ateroesclerosis
Interleucina-2	Células T cooperadoras tipo 1 (T_H1)	Activación de linfocitos, linfocitos citolíticos naturales y macrófagos	Se usa para inducir linfocitos citolíticos activados por linfocina; se usa en el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, melanoma y varios tumores más
Interleucina-4	Células T cooperadoras tipo 2 (T_H2), mastocitos, basófilos y eosinófilos	Activación de linfocitos, monocitos y cambio de clase de IgE	Por su capacidad para estimular la producción de IgE, participa en la sensibilización de mastocitos y por tanto, en la alergia y defensa contra infecciones por nematodos
Interleucina-5	Células T cooperadoras tipo 2 (T_H2), mastocitos y eosinófilos	Diferenciación de eosinófilos	El anticuerpo monoclonal contra IL-5 se usa para inhibir la eosinofilia de fase tardía inducida por antígeno en modelos animales de alergia
Interleucina-6	Células T cooperadoras tipo 2 (T_H2) y macrófagos	Activación de linfocitos; diferenciación de células B; estimulación de la producción de proteínas de fase aguda	Se produce en exceso en la enfermedad de Castleman; actúa como factor de crecimiento autocrino en mieloma y en glomerulonefritis proliferativa mesangial
Interleucina-8	Células T y macrófagos	Quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y células T	Sus niveles aumentan en enfermedades acompañadas de neutrofilia, lo que la hace un marcador potencialmente útil de la actividad de la enfermedad
Interleucina-11	Células estromales de la médula ósea	Estimula la producción de proteínas de fase aguda	Se usa para reducir la trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer
Interleucina-12	Macrófagos y células B	Estimula la producción de interferón γ por parte de las células T cooperadoras tipo 1 (T_H1) y linfocitos citolíticos naturales; induce células T_H1	Puede ser útil como adyuvante para vacunas
Factor de necrosis tumoral α	Macrófagos, infocitos citolíticos naturales, células T, células B y mastocitos	Promueve la inflamación	El tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α es útil en artritis reumatoide
Linfotoxina (factor de necrosis tumoral β)	Células T_H1 y células B	Promueve la inflamación	Está implicada en la patogenia de la esclerosis múltiple y diabetes mellitus insulinodependiente
Factor de crecimiento y transformación β	Células T, macrófagos, células B y mastocitos	Inmunodepresión	Puede ser un agente terapéutico útil en la esclerosis múltiple y en la miastenia grave
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Células T, macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y células B	Promueve crecimiento de granulocitos y monocitos	Se usa para reducir la neutropenia después de quimioterapia para tumores y en pacientes con sida tratados con ganciclovir; se usa para estimular la producción celular después del trasplante de médula ósea
Interferón-α	Células infectadas por virus	Induce resistencia celular a la infección vírica	Se usa en el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con sida, melanoma, hepatitis B crónica y hepatitis C crónica
Interferón-β	Células infectadas con virus	Induce resistencia celular a la infección vírica	Se usa para reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas en la esclerosis múltiple
Interferón-γ	Células T_H1 y linfocitos citolíticos naturales	Activa macrófagos, inhibe células T cooperadoras tipo 2 (T_H2)	Se usa para aumentar la destrucción de las bacterias fagocitadas en la enfermedad granulomatosa crónica

Reproducido con autorización a partir de Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*, 2000;343:37.

tres subdivisiones o subfamilias (fig. 3-4). Los miembros de la subfamilia 1, que incluye los receptores para IL-4 e IL-7, son homodímeros. Los integrantes de la subfamilia 2, que incluye receptores para IL-3, IL-5 e IL-6, son heterodímeros. El receptor para IL-2 y varias otras citocinas es único, ya que consiste en un heterodímero más una proteína no relacionada, el llamado antígeno Tac. Los otros miembros de la subfamilia 3 tienen la misma cadena γ que IL-2R. El dominio extracelular de todas las sub-

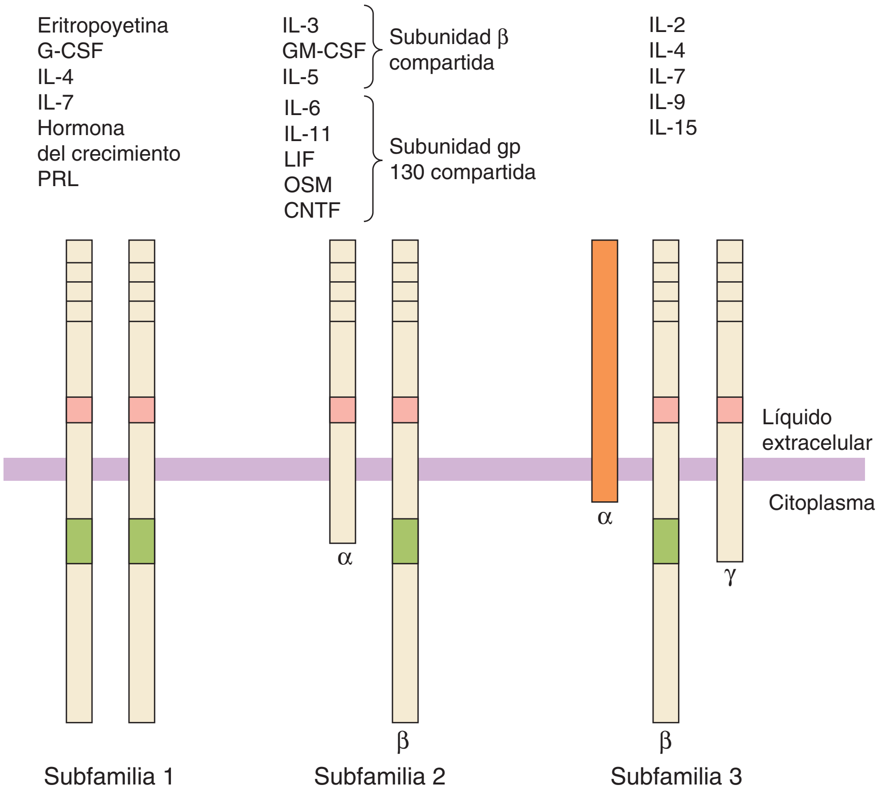


FIGURA 3-4 **Miembros de las superfamilias de receptor para citocina que muestran los elementos estructurales compartidos.** Nótese que todas las subunidades, salvo la subunidad α de la subfamilia 3 tienen cuatro residuos de cisteína conservados (cuadros en la parte superior) y un motivo Trp-Ser-X (rosa). Muchas subunidades también contienen un dominio regulador crítico en las porciones citoplásmicas (verde). CNTF, factor neurotrófico ciliar; LIF, factor inhibidor de leucemia; OSM, oncostatina M; PRL, prolactina. (Modificada a partir de D'Andrea AD: Cytokine receptors in congenital hematopoietic disease. *N Engl J Med*, 1994;330:839.)

unidades del homodímero y del heterodímero contienen cuatro residuos de cisteína conservados más un dominio Trp-Ser-X-Trp-Ser conservado, y aunque las porciones intracelulares no contienen dominios catalíticos de tirosina cinasa, activan las tirosina cinasas citoplásmicas cuando el ligando se une a los receptores.

Los efectos de las principales citocinas se presentan en el cuadro 3-2. Algunas de ellas tienen efectos generalizados y paracrinos locales. Por ejemplo, IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α causan fiebre, e IL-1 aumenta el sueño de ondas lentas y reduce el apetito.

Otra superfamilia de citocinas es la de **quimiocinas**. Las quimiocinas son sustancias que atraen a los neutrófilos (véase texto previo) y otros leucocitos a regiones de inflamación o respuesta inmunitaria. Hasta ahora se han identificado más de 40, y está claro que también participan en la regulación del crecimiento celular y de la angiogénesis. Los receptores para quimiocinas están acoplados con proteína G que, entre otras cosas, inducen la extensión de seudópodos con migración de la célula hacia la fuente de la quimiocina.

EL SISTEMA DE COMPLEMENTO

Los efectos destructivos celulares de la inmunidad innata y adquirida están mediados en parte por un sistema de más de 30 proteínas plasmáticas que al principio se denominaron **sistema de complemento** porque "complementaban" los efectos de los anticuerpos. Hay tres vías o cascadas enzimáticas distintas que activan el sistema: la **vía clásica**, desencadenada por complejos inmunitarios; la **vía de la lectina con unión a manosa**, que se activa cuando esta lectina se une a grupos manosa en las bacterias, y la **vía alternativa** o de **properdina**, iniciada por el contacto con varios virus, bacterias, hongos y células tumorales. Las proteínas producidas tienen tres funciones: ayudan a matar a los microorganismos invasores por opsonización, quimiotaxis y lisis final de las células; sirven en parte como puente entre la inmunidad innata y la adquirida mediante la activación de células B y participan en la memoria inmunitaria; además ayudan a disponer de los productos de desecho después de la apoptosis. La lisis celular, una de las principales formas en las que el sistema del complemento destruye células, se produce mediante la inserción de proteínas llamadas **perforinas** en las membranas celulares. Estas proteínas crean agujeros que permiten el flujo libre de iones y así alteran la polaridad de la membrana.

INMUNIDAD INNATA

Las células que median la inmunidad innata incluyen neutrófilos, macrófagos y **linfocitos citolíticos naturales (NK)**, linfocitos grandes que no son células T, pero que son citotóxicos. Todas estas células responden a las secuencias de lípidos y carbohidratos únicas de las paredes celulares bacterianas y a otras sustancias características de las células tumorales y trasplantadas. Muchas células que no son inmunocitos específicos pueden contribuir también a las respuestas inmunitarias innatas, como las células endoteliales y las epiteliales. Las células activadas ejercen sus efectos mediante la liberación de citocinas y también, en algunos casos, de elementos del complemento y otros sistemas.

Un vínculo importante en la inmunidad innata en ***Drosophila*** es una proteína receptora tipo **toll**, que se une con los antígenos micóticos y activa los genes que codifican proteínas antimicóticas. Actualmente se ha identificado una lista creciente de receptores semejantes a toll (TLR). Uno de éstos, TLR4, se une con un lipopolisacárido bacteriano y una proteína llamada CD14; esto inicia una cascada de fenómenos intracelulares que activan la transcripción de genes para varias proteínas implicadas en las respuestas de la inmunidad innata. Esto es importante porque el lipopolisacárido bacteriano producido por organismos gramnegativos es la causa del choque séptico. TLR2 media la respuesta ante las lipoproteínas bacterianas, TLR6 coopera con TLR2 para reconocer ciertos peptidoglucanos y TLR9 reconoce el DNA de ciertas bacterias.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Como se indicó antes, la clave para la inmunidad adquirida es la capacidad de los linfocitos para producir anticuerpos (en el caso de las células B) o receptores de superficie celular (en el caso de las células T) que son específicos para uno de los muchos millones de agentes extraños que pueden invadir al cuerpo. Los antígenos que estimulan la producción de receptores de células T o anticuerpos casi siempre son proteínas y polipéptidos, pero también pueden formarse anticuerpos contra ácidos nucleicos y lípidos, si estos agentes se presentan como nucleoproteínas y lipoproteínas; además pueden producirse anticuerpos contra moléculas más pequeñas en forma experimental si están unidas a proteínas. La inmunidad adquirida tiene dos componentes: humoral y celular. La **inmunidad humoral** está mediada por anticuerpos circulantes tipo inmunoglobulina en la fracción globulina γ de las proteínas plasmáticas. Las inmunoglobulinas las producen las variantes diferenciadas de linfocitos B conocidas como **células plasmáticas**, y activan al sistema del complemento, atacan antígenos y los neutralizan. La inmunidad humoral es una defensa importante contra las infecciones bacterianas. La **inmunidad celular** está mediada por los linfocitos T. Es la que produce las reacciones alérgicas tardías y el rechazo de trasplantes de tejido ajeno. Las células T citotóxicas atacan y destruyen a las células que tienen el antígeno que las activó. Destruyen a las células mediante la inserción de perforinas (véase antes) e iniciando la apoptosis. La inmunidad celular constituye una defensa principal contra infecciones por virus, hongos y algunas bacterias, como el bacilo tuberculoso. También ayuda a defender al cuerpo contra tumores.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO

Durante el desarrollo fetal, y en mucho menor medida durante la edad adulta, los precursores de los linfocitos provienen de la médula ósea. Los que pueblan el timo (fig. 3-5) se transforman por las condiciones que tiene este órgano en linfocitos T. En las aves, los precursores que pueblan la bolsa de Fabricio, una estructura linfoide cercana a la cloaca, se transforman en linfocitos B. Los mamíferos no tienen bolsa y la transformación a los linfocitos B ocurre en **equivalentes de la bolsa de Fabricio**, o sea en el hígado fetal y después del nacimiento, en la médula ósea. Después de su estancia en el timo o en el hígado, muchos de los linfocitos T y B migran a los ganglios linfáticos.

Los linfocitos T y B son indistinguibles desde el punto de vista morfológico, pero pueden identificarse por los marcadores en sus membranas celulares. Las células B se diferencian en **células plasmáticas** y **células B de memoria**. Existen tres tipos principales de células T: **células T citotóxicas, células T cooperadoras** y **células T de memoria**. Hay dos subtipos de células T cooperadoras: las células T cooperadoras 1 (TH1) que secretan IL-2 e interferón γ, se encargan sobre todo de la inmunidad celular; las células T cooperadoras 2 (TH2) secretan IL-4 e IL-5, e interactúan sobre todo con células B en relación con la inmunidad humoral. Las células T citotóxicas destruyen las células trasplantadas y otras células extrañas, su desarrollo está auxiliado y dirigido por las células T cooperadoras. Los marcadores en la superficie de los linfocitos se denominan por números CD (*clusters of differentiation*, grupos de diferenciación) según sus reacciones a pruebas de anticuerpos monoclonales. La mayoría de las células T citotóxicas presenta la glucoproteína CD8, y las

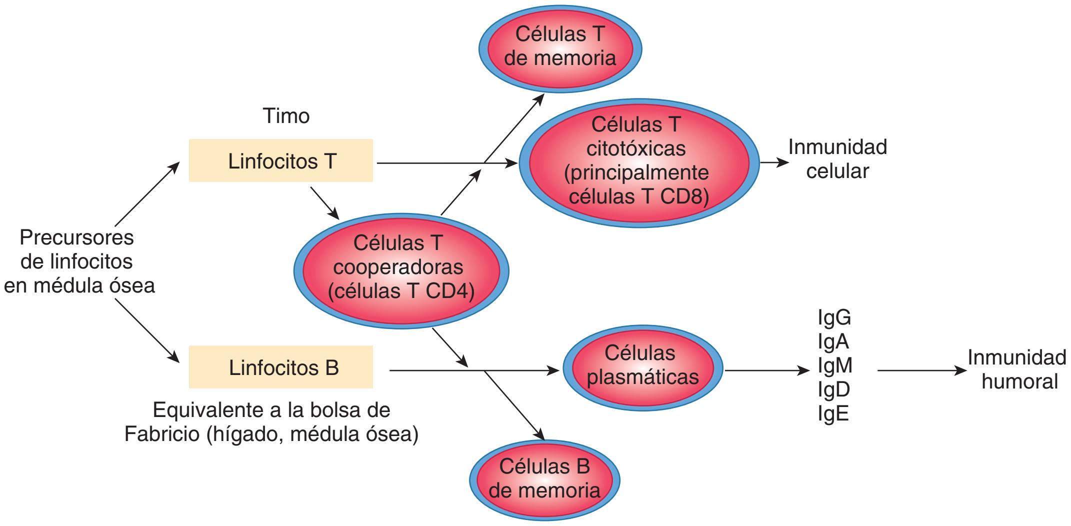

Células T de memoria
Timo
Linfocitos T
Células T citotóxicas (principalmente células T CD8)
Inmunidad celular
Precursores de linfocitos en médula ósea
Células T cooperadoras (células T CD4)
Linfocitos B
Equivalente a la bolsa de Fabricio (hígado, médula ósea)
Células plasmáticas
IgG
IgA
IgM
IgD
IgE
Inmunidad humoral
Células B de memoria

FIGURA 3-5 **Desarrollo del sistema que media la inmunidad adquirida.**

células T cooperadoras presentan la glucoproteína CD4. Estas proteínas están estrechamente relacionadas con los receptores de la célula T y pueden funcionar como correceptores. Con base en las diferencias en sus receptores y funciones, las células T citotóxicas se dividen en tipos αβ y γδ (véase más adelante). Los linfocitos citolíticos naturales (véase antes) también son linfocitos citotóxicos, aunque no son células T. Por tanto, hay tres tipos principales de linfocitos citotóxicos en el cuerpo: células T αβ, células T γδ y linfocitos citolíticos naturales (NK).

CÉLULAS B DE MEMORIA Y CÉLULAS T

Después de la exposición a un antígeno determinado, un pequeño número de células B y T activadas persisten como células B y T de memoria. De una manera fácil estas células se convierten en células efectoras al presentarse un encuentro posterior con el mismo antígeno. Esta capacidad para producir una respuesta acelerada con la segunda exposición a un antígeno es una característica clave de la inmunidad adquirida. La capacidad persiste por periodos prolongados y en algunos casos (p. ej., inmunidad al sarampión) dura toda la vida.

Después de la activación en los ganglios linfáticos, los linfocitos se dispersan por todo el cuerpo, con abundancia particular en áreas por las que los microorganismos invasores entran al cuerpo, como la mucosa de las vías respiratorias y el tubo digestivo. Esto sitúa a las células de memoria cerca de los sitios de reinfección, y explica en parte la rapidez y la intensidad de su respuesta. Las quimiocinas participan guiando a los linfocitos activados hacia estos sitios.

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS

El número de antígenos diferentes que reconocen los linfocitos del cuerpo es enorme. Al principio, el repertorio se desarrolla sin exposición al antígeno. Las células primordiales se diferencian en muchos millones de linfocitos T y B diferentes, cada uno con la capacidad de responder a un antígeno en particular. Cuando el antígeno entra por primera vez al cuerpo, puede unirse directamente con los receptores apropiados de las células B. Sin embargo, una respuesta completa de anticuerpos requiere que las células B entren en contacto con las células T cooperadoras. En el caso de las células T, la célula presentadora de antígeno lo capta y lo digiere en forma parcial. Un fragmento peptídico del antígeno se presenta a los receptores apropiados de las células T. En cualquier caso, se estimula la división celular, se forman **clones** de células que responden a este antígeno (**selección clonal**). Las células efectoras también están sujetas a la **selección negativa**, durante la cual los precursores de linfocitos reactivos con los antígenos propios se eliminan en forma normal. Esto produce la **tolerancia** inmunitaria. Es este último proceso el que se supone está alterado en las enfermedades autoinmunitarias, en las que el cuerpo reacciona contra células que expresan proteínas normales y las destruye, con la inflamación acompañante que puede conducir a la destrucción de tejidos.

PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO

Las **células presentadoras de antígeno** (**APC**) incluyen células especializadas llamadas **células dendríticas** en los ganglios linfáticos y el bazo, y las células dendríticas de Langerhans de la piel. Los macrófagos y las mismas células B, y tal vez muchas otras células, también pueden funcionar como células presentadoras de antígeno. En estas células los productos polipeptídicos de la digestión del antígeno se unen con productos proteínicos de los genes del **complejo mayor de histocompatibilidad** (**MHC**) y se presentan en la superficie de la célula. Los productos de los genes del MHC se denominan antígenos leucocíticos humanos (HLA).

Los genes del MHC, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 humano, codifican glucoproteínas y se dividen en dos clases según su estructura y función. Los antígenos clase I se componen de una cadena pesada de 45 kDa unida por enlace no covalente con la microglobulina β_2 codificada por un gen fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (fig. 3-6). Se encuentran en todas las células nucleadas. Los antígenos clase II son heterodímeros formados por una cadena α de 29 a 34 kDa unida por enlace no covalente con una cadena β de 25 a 28 kDa. Se encuentran en las células presentadoras de antígeno, incluidas las células B, y en las células T activadas.

Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (proteínas MHC-I) se unen sobre todo con fragmentos peptídicos derivados de proteínas sintetizadas dentro de las células. Las células T reconocen los péptidos a los que el hospedero es intolerante (p. ej., los de proteínas mutantes o víricas). La digestión de estas proteínas ocurre en los **proteasomas**, complejos de enzimas proteolíticas que pueden producirse por genes

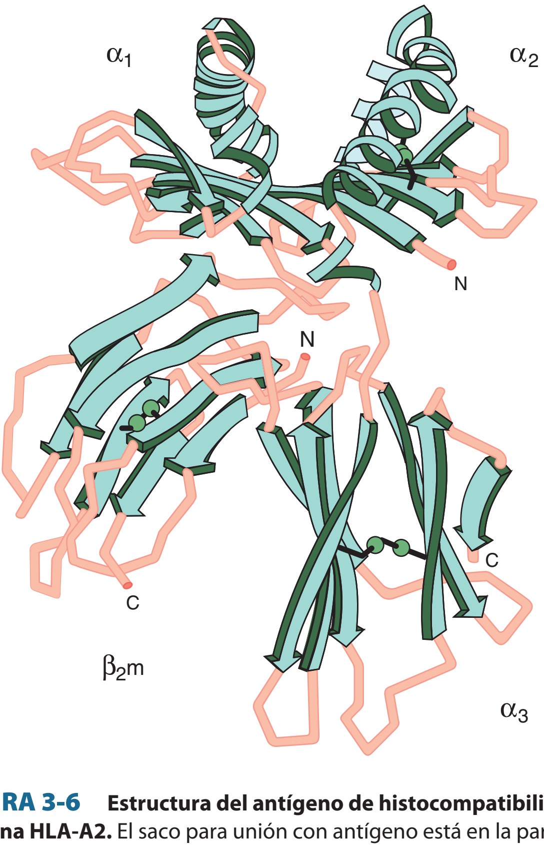


FIGURA 3-6 Estructura del antígeno de histocompatibilidad humana HLA-A2. El saco para unión con antígeno está en la parte superior y se forma por las partes α_1 y α_2 de la molécula. La porción α_3 y la microglobulina β_2 relacionada (β_2m) están cerca de la membrana. Se omitieron la extensión de la terminal C de α_3 que aporta el dominio transmembrana y la porción citoplásmica pequeña de la molécula. (Reproducida con autorización a partir de Bjorkman PJ et al.: Structure of the human histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature*,1987;329:506.)

del grupo del MHC; y al parecer los fragmentos peptídicos se unen con las proteínas del MHC en el retículo endoplásmico. Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (proteínas MHC-II) se encargan sobre todo de productos peptídicos de antígenos extracelulares, como las bacterias, que ingresan a la célula por endocitosis y se digieren en endosomas tardíos.

RECEPTORES DE CÉLULAS T

Los complejos proteína del MHC-péptido en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen con las células T apropiadas. Por lo tanto, los receptores en las células T deben reconocer una gran variedad de complejos. La mayoría de los receptores en las células T circulantes están formados por dos unidades polipeptídicas designadas α y β. Forman heterodímeros que reconocen a las proteínas del MHC y los fragmentos de antígeno con los que se combinan (fig. 3-7). Estas células se denominan células T αβ. Cerca de 10% de las células T circulantes tiene dos polipéptidos distintos en sus receptores, designados γ y δ, y se llaman células T γδ. Estas células T son prominentes en la mucosa del tubo digestivo y hay evidencia de que forman un vínculo entre el sistema inmunitario innato y el adquirido mediante las citocinas que secretan (fig. 3-3).

CD8 se encuentra en la superficie de las células T citotóxicas que se unen con proteínas MHC-I y CD4 se encuentra en la superficie de las células T cooperadoras que se unen con proteínas MHC-II (fig. 3-8). Las proteínas CD8 y CD4 facilitan la unión de las proteínas MHC con los receptores de las células T, y también fomentan el desarrollo de los linfocitos, pero todavía no se sabe cómo ejercen estos efectos. Las células T citotóxicas CD8 destruyen a sus células blanco en forma directa, mientras que las células T cooperadoras CD4 activadas secretan citocinas que activan a otros linfocitos.

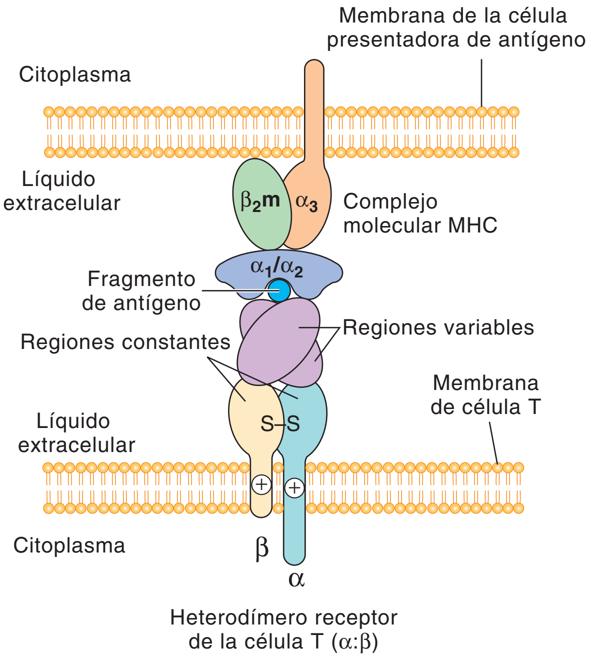


FIGURA 3-7 Interacción entre la célula presentadora de antígeno (arriba) y el linfocito T αβ (abajo). Las proteínas MHC (en este caso, MHC-I) y su fragmento peptídico antigénico se unen con las unidades α y β que se combinan para formar el receptor de la célula T.

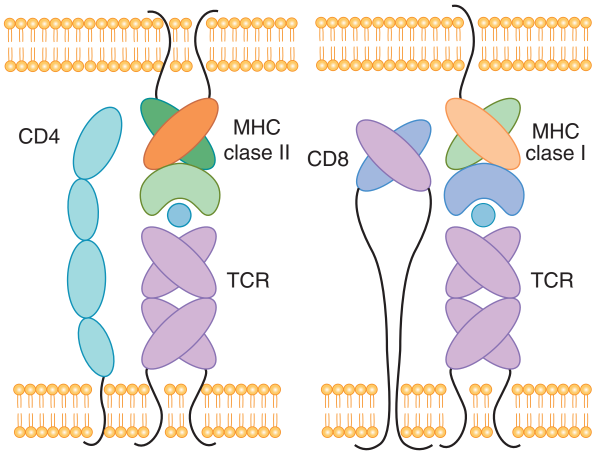


FIGURA 3-8 Esquema de la estructura de CD4 y CD8, y su relación con las proteínas MHC-I y MHC-II. Nótese que CD4 es una sola proteína, mientras que CD8 es un heterodímero.

Los receptores de la célula T están rodeados por moléculas y proteínas de adhesión que se unen con proteínas complementarias en la célula presentadora de antígeno cuando las dos células se unen en forma transitoria para formar la "sinapsis inmunológica" que permite la activación de la célula T. En general, ahora se acepta que se requieren dos señales para la activación. Una se produce por la unión del antígeno digerido con el receptor de la célula T. La otra se produce por la unión de las proteínas circundantes en la "sinapsis". Si se produce la primera señal, pero no la segunda, la célula T se desactiva y es incapaz de responder.

CÉLULAS B

Como se explicó antes, las células B pueden unirse en forma directa con los antígenos, pero deben contactar con las células T cooperadoras para alcanzar la activación completa y producir anticuerpos. El subtipo TH2 es el principal en esta función. Las células T cooperadoras se desarrollan junto con el linaje TH2 como respuesta a IL-4 (véase más adelante). Por otro lado, IL-12 promueve el fenotipo TH1. La IL-2 actúa en forma autocrina para hacer que las células T activadas proliferen. La figura 3-9 resume la función de varias citocinas en la activación de las células B y células T.

Las células B activadas proliferan y se transforman en **células B de memoria** (véase antes) y **células plasmáticas.** Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos hacia la circulación general. Los anticuerpos circulan en la fracción globulina del plasma y, al igual que los anticuerpos en otros sitios, se denominan **inmunoglobulinas**. En realidad, las inmunoglobulinas son la forma secretada de los receptores de unión con antígeno en la membrana de la célula B.

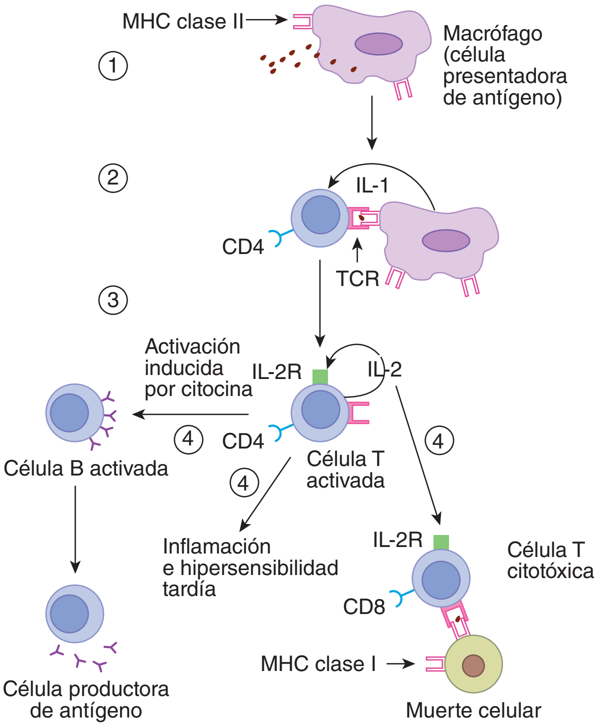

MHC clase II
①
Macrófago (célula presentadora de antígeno)
②
IL-1
CD4
TCR
③
Activación inducida por citocina
IL-2R
IL-2
④
CD4
Célula B activada
Célula T activada
④
④
Inflamación e hipersensibilidad tardía
IL-2R
Célula T citotóxica
CD8
MHC clase I
Célula productora de antígeno
Muerte celular

FIGURA 3-9 **Resumen de la inmunidad adquirida. 1)** Una célula presentadora de antígeno ingiere y digiere parcialmente un antígeno, luego presenta parte del antígeno junto con péptidos MHC (en este caso, péptidos MHC II en la superficie celular). **2)** Se forma una "sinapsis inmunitaria" con una célula T CD4 indiferenciada, que se activa para producir IL-2. **3)** IL-2 actúa en forma autocrina para inducir la multiplicación celular, con lo que se forma un clon. **4)** La célula CD4 activada puede promover la activación de células B y la producción de células plasmáticas, o puede activar a una célula citotóxica CD8. La célula CD8 también puede activarse mediante la formación de una sinapsis con una célula presentadora de antígeno MHC-I. (Reproducida con autorización a partir de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF [eds.]: *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.)

INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos circulantes protegen al hospedero mediante la unión y neutralización de algunas toxinas proteínicas, el bloqueo de la adhesión de algunos virus y bacterias a las células, por opsonización bacteriana (véase antes) y por activación del complemento. El sistema linfocito-célula plasmática produce cinco tipos generales de anticuerpos inmunoglobulinas. El componente básico de todos es una unidad simétrica que contiene cuatro cadenas polipeptídicas (fig. 3-10). Las dos cadenas largas se llaman **cadenas pesadas**, las dos cortas son las **cadenas ligeras**. Existen dos tipos de cadenas ligeras, κ y λ, y ocho tipos de cadenas pesadas. Las cadenas se unen mediante puentes disulfuro que permiten la movilidad y existen también puentes disulfuro dentro de las cadenas. Además, las cadenas pesadas son flexibles en una región llamada bisagra. Cada cadena pesada tiene un segmento variable (V) cuya secuencia de aminoácidos es muy cambiante; un segmento de diversidad (D) en el cual el segmento de aminoácidos también es muy variable; un segmento de unión (J) cuya secuencia tiene variabilidad moderada, y un segmento constante (C) con secuencia de aminoácidos constante. Cada cadena ligera tiene un segmento V, uno J y uno C. Los segmentos V forman parte de los sitios de unión con antígeno (porción Fab de la molécula [fig. 3-10]). La porción Fc de la molécula es la porción efectora, que media las reacciones iniciadas por los anticuerpos.

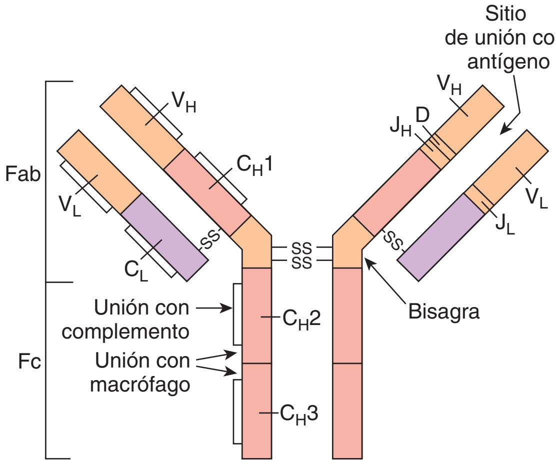


FIGURA 3-10 **Molécula típica de inmunoglobulina G.** Fab, porción de la molécula que se une con el antígeno; Fc, porción efectora de la molécula. Las regiones constantes se presentan en color rosa y púrpura, las regiones variables se muestran en color naranja. El segmento constante de la cadena pesada se subdivide en C_H1, C_H2, y C_H3. Las líneas SS indican enlaces disulfuro entre segmentos. Al lado derecho, se omiten las marcas C para mostrar las regiones J_H, D y J_L.

Dos de las clases de inmunoglobulinas contienen componentes polipeptídicos adicionales (cuadro 3-3). En las IgM, cinco de las unidades básicas de inmunoglobulina se unen alrededor de un polipéptido llamado cadena J para formar un pentámero. En las IgA, las **inmunoglobulinas secretoras**, las unidades de inmunoglobulina forman dímeros y trímeros alrededor de una cadena J y un polipéptido que proviene de las células epiteliales, el componente secretor (SC).

En el intestino, las células M captan los antígenos bacterianos y víricos (cap. 27) y pasan a los cúmulos subyacentes de tejido linfoide (**placas de Peyer**), donde activan a las células T indiferenciadas. Luego, estos linfocitos forman células B que infiltran la mucosa gastrointestinal, respiratoria, genitourinaria, del aparato reproductor femenino y a la mama. Ahí secretan grandes cantidades de IgA cuando se exponen de nuevo al antígeno original. Las células epiteliales producen el componente secretor, que actúa como un receptor para la IgA y se une con ésta. La inmunoglobulina secretora resultante pasa a través de las células epiteliales y se secreta por exocitosis. Este sistema de **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante y efectivo.

BASE GENÉTICA DE LA DIVERSIDAD DEL SISTEMA INMUNITARIO

El mecanismo genético para la producción de la inmensa cantidad de configuraciones distintas de inmunoglobulinas producidas por las células B humanas es un problema biológico fascinante.

CUADRO 3-3 **Inmunoglobulinas humanas**[a]

Inmunoglobulina	Función	Cadena pesada	Cadena adicional	Estructura	Concentración plasmática (mg/100 ml)
IgG	Activación de complemento	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$		Monómero	1 000
IgA	Protección localizada en secreciones externas (lágrimas, secreciones intestinales, etc.)	α_1, α_2	J, SC	Monómero, dímero con cadena J o SC; trímero con cadena J	200
IgM	Activación del complemento	μ	J	Pentámero con cadena J	120
IgD	Reconocimiento de antígeno por células B	δ		Monómero	3
IgE	Actividad de reagina, libera histamina de los basófilos y mastocitos	ε		Monómero	0.05

[a] En todos los casos, las cadenas ligeras son κ o γ.

La diversidad se logra en parte por el hecho de que en las moléculas de inmunoglobulina hay dos tipos de cadenas ligeras y ocho tipos de cadenas pesadas. Como se mencionó antes, hay áreas con gran variabilidad (**regiones hipervariables**) en cada cadena. La porción variable de las cadenas pesadas consiste en los segmentos V, D y J. En la familia de genes que codifican esta región, hay varios cientos de regiones codificadoras diferentes para el segmento V, alrededor de 20 para el segmento D y cuatro para el segmento J. Durante el desarrollo de las células B, se eligen al azar una región codificadora V, una D y una J, luego se recombinan para formar el gen que produce esa porción variable particular. Existe una recombinación variable similar en las regiones codificadoras de los dos segmentos variables (V y J) en la cadena ligera. Además, los segmentos J son variables porque los segmentos génicos se unen en forma imprecisa y variable (diversidad del sitio de unión), y a veces se agregan nucleótidos (diversidad de la inserción en la unión). Se calcula que estos mecanismos permiten la producción de unas 10^{15} moléculas distintas de inmunoglobulina. La mutación somática aporta variabilidad adicional.

Existen reordenaciones génicas y mecanismos de unión similares para producir la diversidad de los receptores de las células T. En los seres humanos, la subunidad α tiene una región V codificada por uno de los casi 50 genes diferentes y una región J codificada por alguno de otros 50 genes distintos. Las subunidades β tienen una región V codificada por uno de casi 50 genes, una región D codificada por uno de dos genes y una región J codificada por uno de 13 genes. Estas regiones variables permiten la generación de hasta 10^{15} receptores distintos de células T (recuadro clínico 3-2 y recuadro clínico 3-3).

Los defectos en estas diversas etapas de la maduración de los linfocitos B y T pueden ocasionar varios estados de inmunodeficiencia que se resumen en la figura 3-12.

PLAQUETAS

Las plaquetas son células circulantes con un importante papel mediador de la hemostasia. Aunque no son células inmunitarias *per se*, a menudo participan en la respuesta a la lesión hística en cooperación con las células inflamatorias (véase adelante). Tienen un anillo de microtúbulos en su periferia y una membrana con invaginaciones extensas y un sistema intrincado de canalículos en contacto con el líquido extracelular. Sus membranas contienen receptores para colágena, ADP, factor von Willebrand de la pared vascular (véase más adelante) y fibrinógeno. Su citoplasma contiene actina, miosina, glucógeno, lisosomas y dos tipos de gránulos: 1) gránulos densos que contienen sustancias no proteínicas que se secretan como respuesta a la activación plaquetaria, incluidas serotonina, ADP y otros nucleótidos de adenina, y 2) gránulos α que contienen proteínas secretadas distintas a las hidrolasas de los lisosomas. Estas proteínas incluyen factores de coagulación y **factor de crecimiento derivado de las plaquetas** (**PDGF**). El PDGF también se produce en los macrófagos y células endoteliales. Es un dímero formado por subunidades polipeptídicas A y B. Se producen homodímeros (AA y BB) y heterodímeros (AB). PDGF estimula la cicatrización de heridas y es un mitógeno potente para el músculo liso vascular. Las paredes de los vasos sanguíneos y las plaquetas contienen factor de von Willebrand, que además de su papel en la adhesión, regula los niveles circulantes del factor VIII (véase más adelante).

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona, las plaquetas se adhieren a la colágena expuesta y al **factor de von Willebrand** en la pared mediante los receptores en la membrana plaquetaria. El factor de von Willebrand es una molécula circulante muy grande que producen las células endoteliales. La unión induce la activación de las plaquetas, las cuales liberan el contenido de sus gránulos. El ADP liberado actúa sobre los receptores para ADP en las membranas plaquetarias para producir acumulación de más plaquetas (**agregación plaquetaria**). Los seres humanos tienen al menos tres tipos distintos de receptores para ADP plaquetario: $P2Y_1$, $P2Y_2$ y $P2X_1$. Es obvio que estos son blancos atractivos para desarrollo farmacológico; hay varios inhibidores nuevos prometedores para la prevención de infarto miocárdico y accidente cerebrovascular. La agregación también se fomenta por el **factor activador de las plaquetas (PAF)**, una citocina secretada por los neutrófilos y monocitos, además por las plaquetas. Este compuesto también tiene actividad antiinflamatoria. Es un fosfolípido éter, 1-alquil-2-acetilgliceril-3-fosforilcoli-

RECUADRO CLÍNICO 3-2

Autoinmunidad

A veces el proceso que elimina anticuerpos contra autoantígenos falla y se producen diferentes **enfermedades autoinmunitarias**. Éstas pueden estar mediadas por células B o células T y pueden ser de órganos específicos o generalizadas. Incluyen diabetes mellitus tipo 1 (anticuerpos contra células B del islote pancreático), miastenia grave (anticuerpos contra los receptores colinérgicos nicotínicos) y esclerosis múltiple (anticuerpos contra la proteína básica de la mielina y varios componentes más de ésta). En algunos casos, los autoanticuerpos se dirigen contra receptores y son capaces de activarlos; por ejemplo, los anticuerpos contra los receptores para TSH aumentan la actividad tiroidea y causan enfermedad de Graves (cap. 20). Otros trastornos se deben a la producción de anticuerpos contra microorganismos invasores que tienen reacciones cruzadas con constituyentes normales del cuerpo (**mimetismo molecular**). Un ejemplo es la fiebre reumática después de una infección estreptocócica; una parte de la miosina cardiaca se parece a una porción de la proteína M estreptocócica y los anticuerpos inducidos por esta proteína atacan a la miosina y dañan el corazón. Algunos trastornos se deben a **efectos de testigo inocente**, en los que la inflamación sensibiliza a las células T cercanas y las activa, cuando de otra forma no responderían. Sin embargo, aún es mucho lo que se desconoce sobre la patogenia de la enfermedad autoinmunitaria.

na, que se produce a partir de los lípidos de la membrana. Actúa mediante un receptor acoplado con proteína G para aumentar la producción de derivados del ácido araquidónico, incluido el tromboxano A_2. El papel de este compuesto en el equilibrio entre la actividad de coagulación y anticoagulación en el sitio de lesión vascular se describe en el capítulo 32.

La producción de plaquetas está regulada por factores estimulantes de colonias que controlan la producción de megacariocitos, más **trombopoyetina**, un factor proteínico circulante. Este factor, que facilita la maduración de los megacariocitos, se produce de manera constitutiva en el hígado y los riñones; las plaquetas tienen receptores para trombopoyetina. Por consiguiente, cuando el número de plaquetas es bajo, se une un menor porcentaje y hay más disponible para estimular la producción de plaquetas. Por el contrario, cuando la cifra de plaquetas es alta, más trombopoyetina está unida y hay menos disponible, lo que establece una forma de retroalimentación para controlar la producción de plaquetas. La porción amino terminal de la molécula de trombopoyetina tiene actividad estimulante de las plaquetas, mientras que la porción carboxilo terminal contiene muchos residuos de carbohidratos y está vinculada con la biodisponibilidad de la molécula.

Cuando el recuento plaquetario es bajo, la retracción del coágulo es deficiente y es menor la constricción de los vasos rotos. El síndrome clínico resultante (**púrpura trombocitopénica**) se caracteriza por formación fácil de equimosis y múltiples hemorragias subcutáneas. La púrpura también se puede presentar cuando el recuento plaquetario es normal y en algunos casos, las plaquetas circulantes son anormales (**púrpura trombasténica**). Las personas con trombocitosis están predispuestas a fenómenos trombóticos.

RECUADRO CLÍNICO 3-3

Trasplante de tejido

El sistema de linfocitos T es el causante del rechazo del tejido trasplantado. Cuando se trasplantan tejidos como la piel y riñones de un donador a un receptor de la misma especie, los trasplantes "se instalan" y funcionan por un tiempo, pero luego sufren necrosis y se "rechazan" porque el receptor desarrolla una respuesta inmunitaria contra el tejido trasplantado. Esto casi siempre ocurre, incluso si el donador y el receptor son familiares cercanos y los únicos trasplantes que nunca se rechazan son los que se hacen entre gemelos idénticos. Se han desarrollado varios tratamientos para resolver el rechazo de órganos trasplantados en humanos. El objetivo terapéutico es detener el rechazo sin dejar al paciente vulnerable a infecciones masivas. Una estrategia es eliminar a los linfocitos T mediante la destrucción de todas las células con división rápida con fármacos como azatioprina, un antimetabolito de la purina, pero esto vuelve a los pacientes susceptibles a las infecciones y al cáncer. Otra es administrar glucocorticoides, que inhiben la proliferación de células T citotóxicas mediante el bloqueo de la producción de IL-2, pero estos fármacos causan osteoporosis, cambios mentales y las otras facetas del síndrome de Cushing (cap. 22). En fechas más recientes se han favorecido los agentes inmunosupresores como **ciclosporina** o **tacrolimús (FK-506)**. La activación del receptor de células T normalmente aumenta el calcio intracelular, el cual actúa a través de la calmodulina para activar la calcineurina (fig. 3-11). La calcineurina desfosforila al factor de trascripción NF-AT, el cual se desplaza al núcleo y aumenta la actividad de los genes que codifican IL-2 y citocinas estimulantes relacionadas. La ciclosporina y tacrolimús evitan la desfosforilación de NF-AT. Sin embargo, estos fármacos inhiben todas las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T, además la ciclosporina causa daño renal y cáncer. Una nueva estrategia alentadora para el rechazo del trasplante es la producción de células T que no respondan mediante el uso de fármacos que bloqueen la estimulación conjunta necesaria para su activación normal (véase el texto). Los fármacos con efectividad clínica que actúan de esta forma podrían ser muy valiosos para los cirujanos de trasplantes.

INFLAMACIÓN Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

LESIÓN LOCAL

La inflamación es una respuesta localizada compleja ante sustancias extrañas como bacterias o en algunos casos, a sustancias producidas en el interior. Incluye una secuencia de reacciones que al principio implican citocinas, neutrófilos, moléculas de adhesión, complemento e IgG. También participa el PAF, un agente con potentes efectos inflamatorios. Más tarde participan los monocitos y linfocitos. Las arteriolas del área inflamada se dilatan y la permeabilidad capilar aumenta (caps. 33 y 34). Cuando la inflamación ocurre en o justo bajo la piel (fig. 3-13), se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón, sensibilidad y dolor.

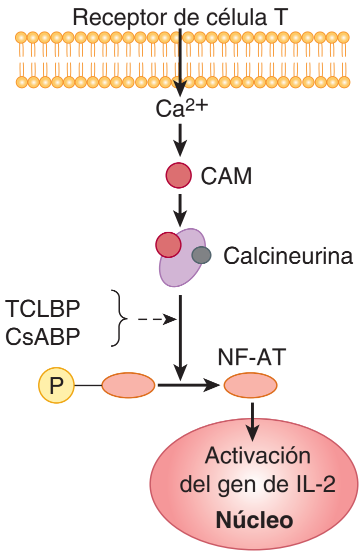

Receptor de célula T
Ca2+
CAM
Calcineurina
TCLBP
CsABP
NF-AT
P
Activación del gen de IL-2
Núcleo

FIGURA 3-11 **Acción de la ciclosporina (CsA) y tacrolimús (TCL) en los linfocitos.** BP, unión con proteína; CAM, calmodulina.

En otros sitios, es un componente clave del asma, colitis ulcerosa y muchas otras enfermedades.

Cada vez hay más evidencia de que un factor de transcripción, el **factor nuclear κB (NF-κB)**, tiene un papel clave en la respuesta inflamatoria. NF-$_{\kappa}$B es un heterodímero que existe normalmente en el citoplasma de las células unido con I$_{\kappa}$B$_{\alpha}$, que lo mantiene inactivo. Los estímulos como las citocinas, virus y oxidantes, separan NF-$_{\kappa}$B de I$_{\kappa}$B$_{\alpha}$, que luego se degrada. NF-$_{\kappa}$B se desplaza al núcleo, donde se une con el DNA de los genes para numerosos mediadores inflamatorios, lo cual da como resultado una mayor producción y secreción. Los glucocorticoides inhiben la activación de NF-$_{\kappa}$B mediante el aumento en la producción de I$_{\kappa}$B$_{\alpha}$, y es probable que esta sea la base principal de su acción antiinflamatoria (cap. 22).

RESPUESTA SISTÉMICA A LA LESIÓN

Las citocinas producidas como respuesta a la inflamación y otras lesiones también inducen respuestas generalizadas. Éstas incluyen alteraciones en las **proteínas de fase aguda** plasmáticas, definidas como proteínas cuya concentración aumenta o disminuye al menos 25% después de una lesión. Muchas de las proteínas son de origen hepático. Varias de ellas se muestran en la figura 3-14. Aún no se comprenden del todo las causas de los cambios en la concentración, pero puede decirse que muchos de los cambios tienen un fin homeostásico. Por ejemplo, un aumento en la proteína C reactiva activa a los monocitos e induce una mayor producción de citocinas. Otros cambios que ocurren como respuesta a la lesión incluyen somnolencia, balance negativo del nitrógeno y fiebre.

CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Cuando se daña el tejido, las plaquetas se adhieren a la matriz expuesta mediante integrinas que se adhieren a la colágena y a la laminina (fig. 3-13). La coagulación sanguínea produce trombina, la cual fomenta la agregación y liberación de los gránulos de las plaquetas. Los gránulos plaquetarios generan una respuesta inflamatoria. Las selectinas atraen a los leucocitos, que se unen a las integrinas en las células endoteliales, lo que conduce a su extravasación a través de las paredes vasculares. Las citocinas liberadas por los leucocitos y las plaquetas aumentan las integrinas de los macrófagos, los cuales migran al área lesionada, y a las integrinas de los fibroblastos y células epiteliales, los cuales me-

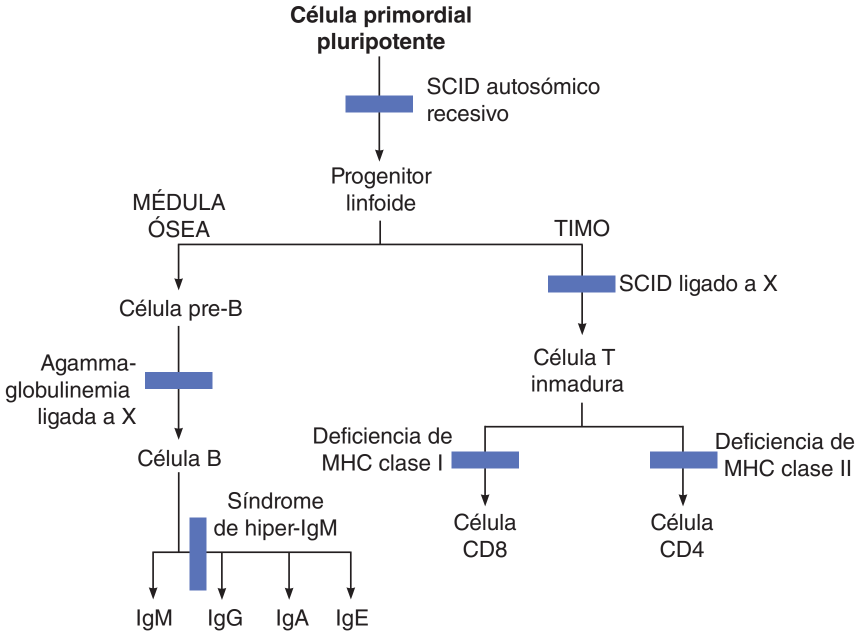

Célula primordial pluripotente
SCID autosómico recesivo
Progenitor linfoide
MÉDULA ÓSEA
TIMO
Célula pre-B
SCID ligado a X
Agammaglobulinemia ligada a X
Célula T inmadura
Célula B
Deficiencia de MHC clase I
Deficiencia de MHC clase II
Síndrome de hiper-IgM
Célula CD8
Célula CD4
IgM
IgG
IgA
IgE

FIGURA 3-12 **Sitios de bloqueo congénito de la maduración de linfocitos B y T en varios estados de inmunodeficiencia.** SCID, inmunodeficiencia combinada grave. (Modificada a partir de Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med*, 1995;333:431.)

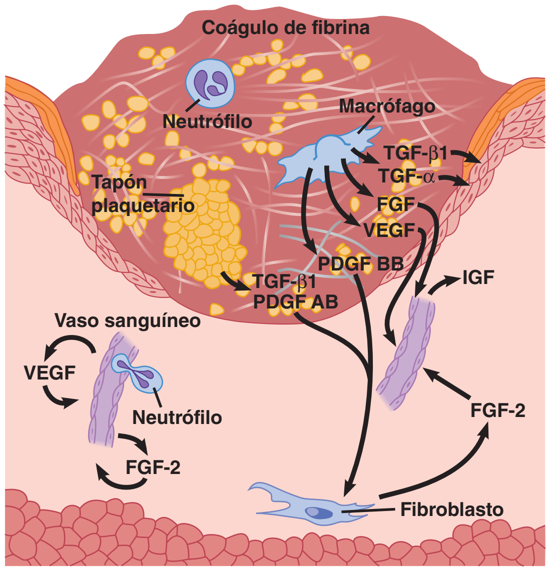


FIGURA 3-13 **Herida cutánea tres días después de la lesión, se muestran las múltiples citocinas y factores de crecimiento que influyen en el proceso de reparación.** VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Para las demás abreviaturas, véase el Apéndice. Nótese la epidermis que crece bajo el coágulo de fibrina y restaura la continuidad cutánea. (Modificada a partir de Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous Wound healing. *N Engl J Med*, 1999;341:738.)

dian la cicatrización de la herida y la formación de la cicatriz. La plasmina ayuda a la cicatrización mediante la eliminación del exceso de fibrina. Esto favorece la migración de los queratinocitos hacia la herida para restaurar el epitelio bajo la costra. La colágena prolifera y produce la cicatriz. Las cicatrices alcanzan 20% de su fuerza final en tres semanas y más tarde se fortalecen más, pero nunca llegan a más de 70% de la fuerza de la piel normal.

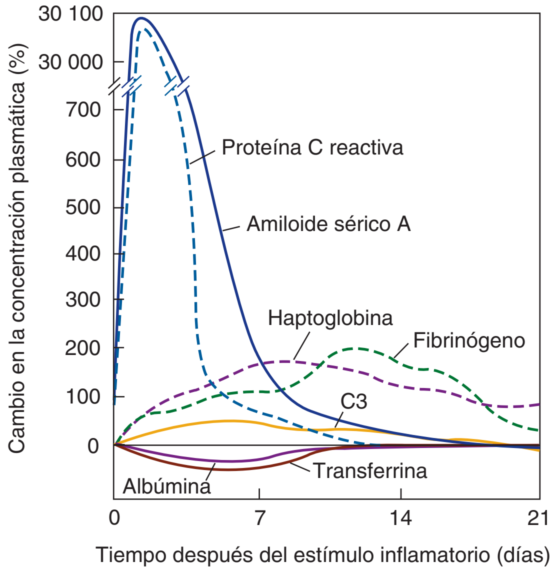


FIGURA 3-14 **Tiempos para los cambios en algunas proteínas importantes de fase aguda.** C3, componente C3 del complemento. (Modificada y reproducida con autorización a partir de Gitlin JD, Colten HR: Molecular biology of acute phase plasma proteins. En Pick F. et al. [eds.]: *Lymphokines*, vol 14, p. 123-153. Academic Press, 1987.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las respuestas inmunitarias e inflamatorias están mediadas por varios tipos celulares diferentes (granulocitos, linfocitos, monocitos, mastocitos, macrófagos hísticos y células presentadoras de antígeno) que provienen sobre todo de la médula ósea y pueden circular o residir en los tejidos conectivos.
- Los granulocitos establecen respuestas fagocíticas que rodean y destruyen bacterias. Esto se acompaña de la liberación de especies reactivas del oxígeno y otros mediadores hacia los tejidos adyacentes que pueden causar lesión hística.
- Los mastocitos y los basófilos producen las reacciones alérgicas ante sustancias que las personas no alérgicas tomarían como inocuas.
- Diversos mediadores solubles orquestan el desarrollo de las células inmunológicas efectoras y sus reacciones inmunitarias e inflamatorias subsiguientes.
- La inmunidad innata representa una respuesta primitiva, conservada a lo largo de la evolución, ante componentes microbianos estereotipados.
- La inmunidad adquirida se desarrolla con más lentitud que la innata, pero es duradera y más efectiva.
- Las reordenaciones genéticas confieren a los linfocitos B y T una gran variedad de receptores capaces de reconocer miles de millones de antígenos extraños.
- En condiciones normales, los linfocitos que reaccionan al cuerpo mismo se eliminan; una falla en este proceso causa una enfermedad autoinmunitaria. La enfermedad también puede ser resultado de la función o desarrollo anormales de los granulocitos y linfocitos. En estos últimos casos, casi siempre existen respuestas inmunitarias deficientes ante las amenazas microbianas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En la sangre humana normal
    A) los eosinófilos son el tipo más común de leucocito
    B) hay más linfocitos que neutrófilos
    C) la mayor parte del hierro está en la hemoglobina
    D) hay más leucocitos que eritrocitos
    E) hay más plaquetas que eritrocitos

2. Los linfocitos
    A) se originan todos de la médula ósea después del nacimiento
    B) no tienen influencias hormonales
    C) se convierten en monocitos como respuesta a los antígenos
    D) interactúan con los eosinófilos para producir plaquetas
    E) son parte de la defensa del cuerpo contra el cáncer

3. La capacidad de las células sanguíneas para fagocitar patógenos y establecer una explosión respiratoria aumenta por:
    A) interleucina-2 (IL-2)
    B) factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
    C) eritropoyetina
    D) interleucina-4 (IL-4)
    E) interleucina-5 (IL-5)

4. Las células encargadas de la inmunidad innata se activan más a menudo por:
    A) glucocorticoides
    B) polen
    C) secuencias de carbohidratos en la pared celular bacteriana
    D) eosinófilos
    E) proteínas citoplásmicas de las bacterias

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Delibro G: The Robin Hood of antigen presentation. Science 2004;302:485.

Delves PJ, Roitt IM: The immune system. (Two parts.) N Engl J Med 2000;343:37,108.

Dhainaut J-K, Thijs LG, Park G (editors): *Septic Shock*. WB Saunders, 2000.

Ganz T: Defensins and host defense. Science 1999;286:420.

Samstein B, Emond JC: Liver transplant from living related donors. Annu Rev Med 2001;52:147.

Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738

Tedder TF, et al: The selectins: Vascular adhesion molecules. FASEB J 1995;9:866.

Tilney NL: *Transplant: From Myth to Reality*. Yale University Press, 2003.

Walport MJ: Complement. (Two parts) N Engl J Med 2001;344:1058, 1140.

SECCIÓN II FISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS Y MUSCULARES

CAPÍTULO

4

Tejido excitable: nervio

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar las partes de una neurona y sus funciones.
- Nombrar los diversos tipos de glía y sus funciones.
- Describir la naturaleza química de la mielina y resumir las diferencias en las formas en que las neuronas no mielinizadas y mielinizadas conducen los impulsos.
- Definir el transporte axónico anterógrado y retrógrado, y los motores moleculares participantes en cada uno.
- Describir los cambios en los conductos iónicos subyacentes a los potenciales de electrotónicos, el potencial de acción y la repolarización.
- Listar los diversos tipos de fibras nerviosas que se encuentran en el sistema nervioso de los mamíferos.
- Describir la función de las neurotrofinas.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) humano contiene alrededor de 10^{11} (100 000 millones) de **neuronas**. También contiene 10 a 50 veces este número de **células neurogliales**. El SNC es un sistema complejo; se calcula que 40% de los genes humanos participa en su formación, al menos en cierto grado. Las neuronas, los bloques de construcción básicos del sistema nervioso, evolucionaron a partir de células neuroefectoras primitivas que responden con contracción a varios estímulos. En animales más complejos, la contracción se convirtió en la función especializada de las células musculares, mientras que la integración y transmisión de los impulsos nerviosos se han convertido en funciones especializadas de las neuronas. Este capítulo describe los componentes celulares del SNC y la **excitabilidad** de las neuronas, las cuales son el origen de las señales eléctricas que permiten a las neuronas integrar y transmitir impulsos (potenciales de acción, potenciales de receptor y potenciales sinápticos).

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CÉLULAS NEUROGLIALES

Por muchos años después de su descubrimiento, las células neurogliales (o neuroglia) se consideraron como el tejido conectivo del SNC. De hecho, el sufijo *glía* significa *pegamento* en griego. Sin embargo, en la actualidad se reconoce a estas células por su función en la comunicación dentro del SNC en conjunto con las neuronas. A diferencia de las neuronas, las células neurogliales mantienen la división celular en la edad adulta, y su capacidad para proliferar es notable después de una lesión cerebral (p. ej., apoplejía).

Hay dos tipos de células neurogliales en el sistema nervioso de los vertebrados: microglia y macroglia. La **microglia** se compone de células limpiadoras parecidas a los macrófagos hísticos, eliminan detritos derivados de la lesión, infección y enfermedad (p. ej., esclerosis múltiple, demencia relacionada con sida, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer). La microglia proviene de macrófagos fuera del sistema nervioso central y carece de relación fisiológica o embriológica con otros tipos de células neurales.

Hay tres tipos de macroglia: oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos (fig. 4-1). Los **oligodendrocitos** y **células de Schwann** participan en la formación de mielina alrededor de los axones en el SNC y en el sistema nervioso periférico, respectivamente. Los **astrocitos** se encuentran en todo el cerebro, hay dos tipos de estas células. Los **astrocitos fibrosos**, que contienen muchos filamentos intermedios, se encuentran sobre todo en la materia blanca. Los **astrocitos protoplásmicos** se encuentran en la materia gris y tienen citoplasma granular. Ambos tipos emiten prolongaciones a los vasos sanguíneos, donde inducen a los capilares para formar las uniones ocluyentes que constituyen la **barrera hematoencefálica**. También emiten prolongaciones que envuelven las sinapsis y la superficie de las células nerviosas. Los astrocitos protoplásmicos tienen un potencial de membrana que varía con la concentración externa de potasio (K^+), pero no generan potenciales propagados. Producen sustancias con tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores mediante la captación de K^+ y de los neurotransmisores glutamato y ácido γ-aminobutírico (GABA).

NEURONAS

Las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos tienen formas y tamaños diversos. La mayoría tiene las mismas partes que la neurona motora espinal típica mostrada en la figura 4-2. El cuerpo celular (**soma**) contiene el núcleo y es el centro metabólico de la neurona. Las neuronas tienen varias prolongaciones llamadas **dendritas** que se extienden fuera del cuerpo celular y se ramifican muchas veces. En particular, en la corteza del cerebro y del cerebelo, las dendritas tienen pequeñas proyecciones abultadas llamadas **espinas dendríticas**. Una neurona típica tiene también un largo **axón** fibroso que se origina en un área algo engrosada del cuerpo celular, la **cresta axónica**. La primera porción del axón se denomina **segmento inicial**. El axón se divide en **terminaciones presinápticas**, cada una de las cuales termina en varios **botones sinápticos**, también llamados **botones terminales**. Contienen gránulos o vesículas en las que se almacenan los transmisores sinápticos que secretan los nervios. Según el número de proyecciones que surjan del cuerpo celular, las neuronas pueden clasificarse en unipolares, bipolares y multipolares (fig. 4-3).

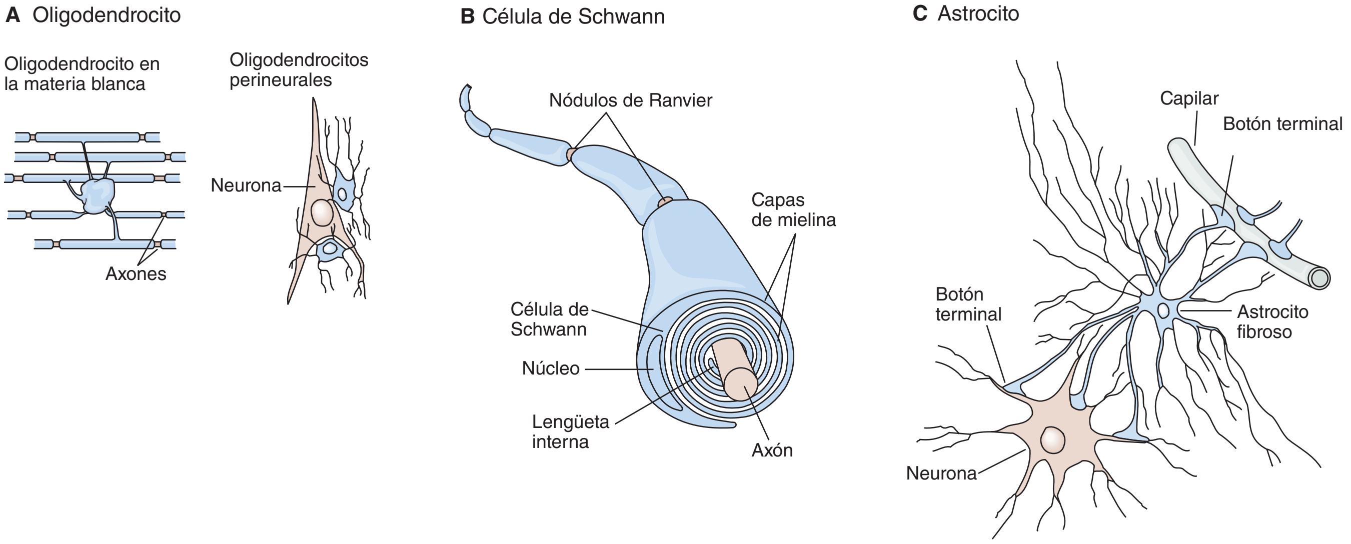


FIGURA 4-1 **Los principales tipos de células neurogliales en el sistema nervioso. A)** Los oligodendrocitos son pequeños, con relativamente pocas prolongaciones. Los que están en la materia blanca proporcionan mielina, los que están en la materia gris sostienen a las neuronas. **B)** Las células de Schwann aportan la mielina al sistema nervioso periférico. Cada célula forma un segmento de vaina de mielina de 1 mm de largo; la vaina asume su forma conforme la lengüeta interna de la célula de Schwann gira alrededor del axón varias veces envolviéndolo en capas concéntricas. Los intervalos entre los segmentos de mielina son los nódulos de Ranvier. **C)** Los astrocitos son las células neurogliales más abundantes en el SNC, se caracterizan por su forma estrellada. Establecen contacto con los capilares y las neuronas, y se cree que tienen función nutricia. También participan en la formación de la barrera hematoencefálica. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

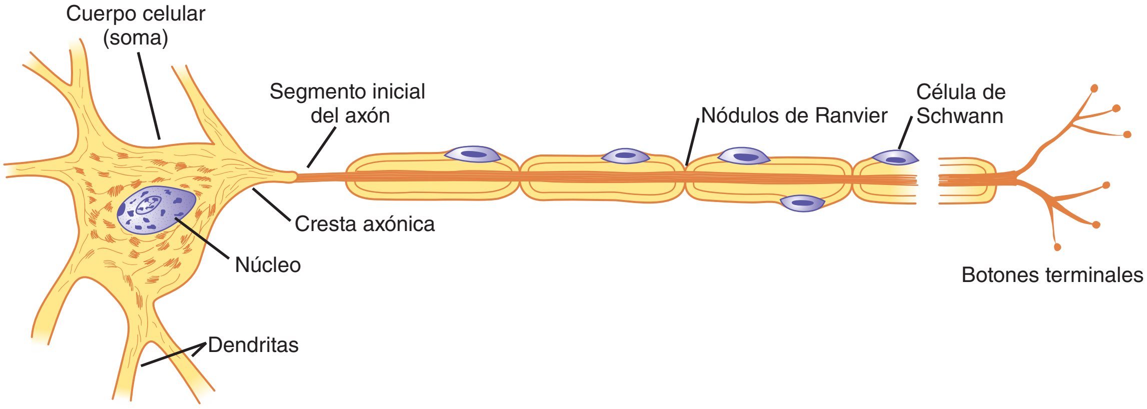

Cuerpo celular
(soma)
Segmento inicial
del axón
Nódulos de Ranvier
Célula de
Schwann
Cresta axónica
Núcleo
Botones terminales
Dendritas

FIGURA 4-2 **Neurona motora con axón mielinizado.** Una neurona motora está formada por el cuerpo celular (soma) con un núcleo, varias prolongaciones llamadas dendritas y un largo axón fibroso que se origina en la cresta axónica. La primera parte del axón se llama segmento inicial. Las células de Schwann forman una vaina de mielina que rodea al axón, excepto en su parte final y en los nódulos de Ranvier. Los botones terminales se localizan en las terminaciones nerviosas.

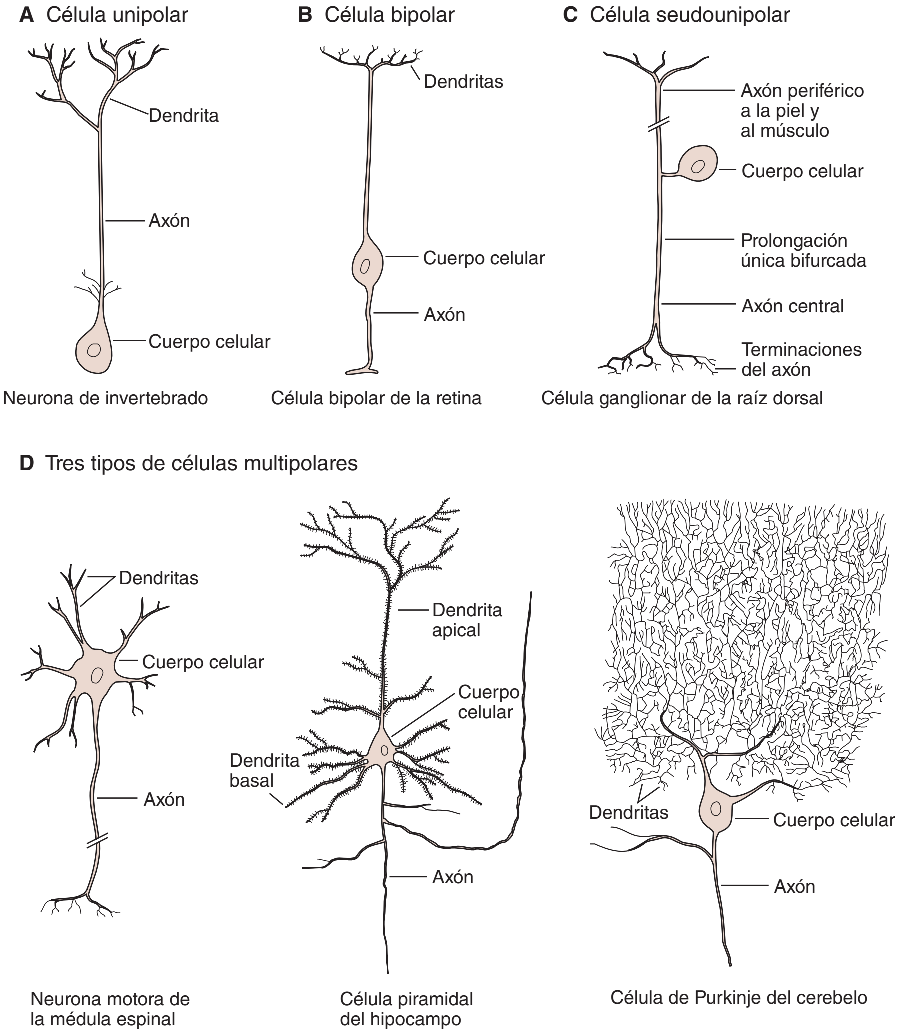

A Célula unipolar
Dendrita
Axón
Cuerpo celular
Neurona de invertebrado
B Célula bipolar
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
Célula bipolar de la retina
C Célula seudounipolar
Axón periférico
a la piel y
al músculo
Cuerpo celular
Prolongación
única bifurcada
Axón central
Terminaciones
del axón
Célula ganglionar de la raíz dorsal
D Tres tipos de células multipolares
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
Neurona motora de
la médula espinal
Dendrita
apical
Cuerpo
celular
Dendrita
basal
Axón
Célula piramidal
del hipocampo
Dendritas
Cuerpo celular
Axón
Célula de Purkinje del cerebelo

FIGURA 4-3 **Algunos tipos de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos. A)** Las neuronas unipolares tienen una prolongación, con distintos segmentos que sirven como superficies receptoras y terminaciones liberadoras. **B)** Las neuronas bipolares tienen dos prolongaciones especializadas: una dendrita que lleva información a la célula y un axón que transmite información desde la célula. **C)** Algunas neuronas sensitivas tienen una subclase de células bipolares llamadas células seudounipolares. Conforme la célula se desarrolla, una sola prolongación se divide en dos y ambas funcionan como axones, uno se dirige a la piel o músculo y el otro a la médula espinal. **D)** Las células multipolares tienen un axón y muchas dendritas. Los ejemplos incluyen las neuronas motoras; células piramidales del hipocampo con dendritas en el vértice y en la base, y las células cerebelares de Purkinje con un árbol dendrítico en un solo plano. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

La terminología convencional usada para las partes de una neurona funcionan lo suficientemente bien para las neuronas motoras y las interneuronas, pero surgen problemas con los términos “dendritas” y “axones” cuando se aplican a otros tipos de neuronas que se encuentran en el sistema nervioso. Desde el punto de vista funcional, las neuronas casi siempre tienen cuatro zonas importantes: 1) una zona receptora o dendrítica, en la que se integran los múltiples cambios de potenciales generados por las conexiones sinápticas; 2) un sitio donde se generan los potenciales de acción propagados (el segmento inicial en las neuronas motoras espinales, el primer nódulo de Ranvier en las neuronas sensitivas cutáneas); 3) un axón que transmite los impulsos propagados a las terminaciones nerviosas, y 4) las terminaciones nerviosas, donde los potenciales de acción inducen la liberación de los transmisores sinápticos. El cuerpo celular a menudo se localiza en la zona dendrítica final del axón, pero puede estar dentro del axón (p. ej., neuronas auditivas) o unido al lado del axón (p. ej., neuronas cutáneas). Su localización no implica diferencia en lo concerniente a la función receptora de la zona dendrítica y la función transmisora del axón.

Los axones de muchas neuronas están mielinizados, o sea que adquieren vainas de **mielina**, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón (fig. 4-2). En el sistema nervioso periférico, la mielina se forma cuando una célula de Schwann envuelve su membrana hasta 100 veces (fig. 4-1). Luego la mielina se compacta cuando las porciones extracelulares de una proteína de membrana, la proteína cero (P_0), se fijan con las porciones extracelulares de P_0 en la membrana yuxtapuesta. Varias mutaciones del gen para P_0 causan neuropatías periféricas; se han descrito 29 mutaciones distintas que causan síntomas que varían desde leves hasta graves. La vaina de mielina envuelve al axón, excepto en su terminación y en los **nódulos de Ranvier**, constricciones periódicas de 1 μm situadas a intervalos aproximados de 1 mm (fig. 4-2). La función aislante de la mielina se describe más adelante en este capítulo. No todas las neuronas están mielinizadas; algunas son **amielínicas**, o sea que tan sólo están rodeadas por células de Schwann sin la envoltura de la membrana de esta célula que produce mielina alrededor del axón.

En el SNC de los mamíferos, la mayoría de las neuronas está mielinizada, pero las células que forman la mielina son oligodendrocitos y no células de Schwann (fig. 4-1). A diferencia de las células de Schwann, que forma la mielina entre dos nódulos de Ranvier sobre una sola neurona, los oligodendrocitos emiten múltiples prolongaciones que forman mielina sobre muchos axones vecinos. En la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria incapacitante, hay destrucción en parches de la mielina en el SNC (recuadro clínico 4-1). La pérdida de la mielina produce retraso o bloqueo de la conducción en los axones desmielinizados.

RECUADRO CLÍNICO 4-1

Enfermedades desmielinizantes

La conducción normal de potenciales de acción depende de las propiedades aislantes de la **mielina.** Por tanto, los defectos en la mielina pueden tener consecuencias neurológicas adversas importantes. Un ejemplo es la **esclerosis múltiple (MS)**, una enfermedad autoinmunitaria que afecta a más de tres millones de personas en el mundo, casi siempre inicia entre los 20 y 50 años de edad y afecta a las mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor que en los varones. Al parecer la causa de la MS incluye factores genéticos y ambientales. Es más frecuente en personas caucásicas que viven en países con clima templado, incluidos países de Europa, el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos y el sureste de Australia. Los desencadenantes ambientales incluyen la exposición temprana a virus como el virus Epstein-Barr y los causantes del sarampión, herpes, varicela o influenza. En la MS hay anticuerpos y leucocitos que atacan la mielina, lo que causa inflamación y lesión de la vaina, y al final también de los nervios que rodea. La pérdida de mielina produce fuga de K^+ a través de los conductos activados por voltaje, hiperpolarización y falla de los potenciales de acción. Las deficiencias fisiológicas típicas van desde debilidad muscular, fatiga, disminución de la coordinación, palabras arrastradas, visión borrosa o nebulosa, disfunción vesical y trastornos sensitivos. A menudo los síntomas se exacerban por el aumento de la temperatura corporal o ambiental. La progresión de la enfermedad es muy variable. En la forma más frecuente, hay episodios transitorios que aparecen en forma súbita, duran unas cuantas semanas o meses y luego desaparecen en forma gradual. Los episodios ulteriores pueden aparecer años más tarde y al final no se logra la recuperación total. Otras personas tienen una forma progresiva sin periodos de remisión. El diagnóstico de MS es muy difícil, casi siempre se retrasa hasta que ocurren múltiples episodios con deficiencias separadas en tiempo y espacio. Las **pruebas de conducción nerviosa** permiten detectar disminución en la velocidad de conducción en las vías motoras y sensitivas. El análisis del líquido cefalorraquídeo permite detectar la presencia de bandas **oligoclonales** indicativas de una reacción inmunitaria anormal contra la mielina. La valoración más definitiva es la **imagen por resonancia magnética (MRI)**, donde se visualizan múltiples áreas cicatrizadas (escleróticas) en el cerebro. Aunque no hay curación para la MS, algunos fármacos (p. ej., interferón β) que suprimen la respuesta inmunitaria reducen la intensidad y disminuyen la velocidad de progresión de la enfermedad.

TRANSPORTE AXÓNICO

Las neuronas son células secretoras, pero difieren de otras células de este tipo en que su zona secretora casi siempre está al final del axón, lejos del cuerpo celular. La mayor parte de este aparato de síntesis proteínica se localiza en el cuerpo celular y se transportan proteínas y polipéptidos a la terminación axónica mediante el **flujo axoplásmico**. Por tanto, el cuerpo celular mantiene la integridad funcional y anatómica del axón; si éste se corta, el extremo distal al corte se degenera (**degeneración walleriana**). El **transporte ortógrado** se presenta en microtúbulos que corren a lo largo del axón y requiere dos motores moleculares, la dineína y la cinesina (fig. 4-4). El transporte anterógrado avanza desde el cuerpo celular hacia las terminaciones del axón. Tiene un componente rápido y uno lento; el **transporte axónico rápido** avanza a cerca de 400 mm/día, la velocidad del **transporte axónico lento** es 0.5 a 10 mm/día. El **transporte retrógrado**, que viaja en sentido contrario (de la terminación nerviosa al cuerpo celular), se produce a lo largo de microtúbulos a una velocidad cercana a 200 mm/día. Las vesículas sinápticas se reciclan en la membrana, pero algunas vesículas usadas se trasladan de regreso al

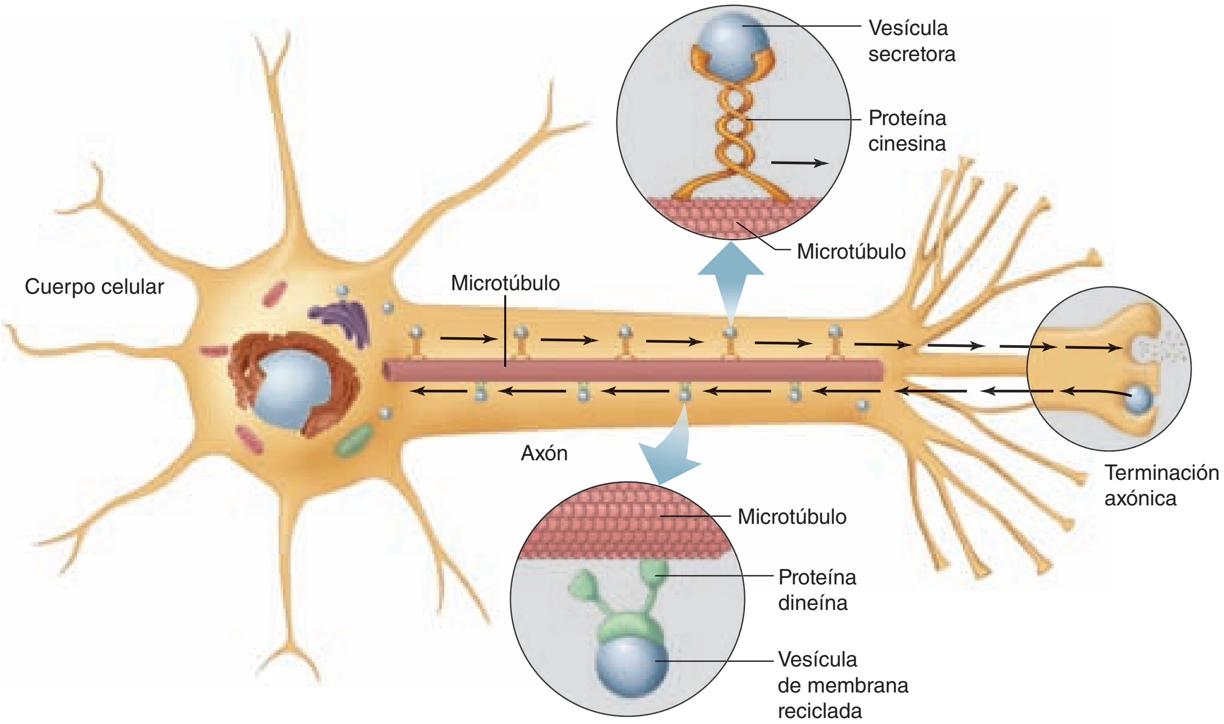


FIGURA 4-4 **Transporte axónico mediante dineína y cinesina a lo largo de los microtúbulos.** El transporte axónico anterógrado rápido y lento ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por todo el axón, desde el cuerpo celular hasta la terminación. El transporte retrógrado ocurre desde la terminación al cuerpo celular. (Tomado de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

cuerpo celular y se depositan en lisosomas. Algunos materiales captados por las terminaciones por endocitosis, como el **factor de crecimiento nervioso (NGF)** y varios virus, también se transportan de regreso al cuerpo celular. Parece que existe una excepción potencialmente importante a estos principios en algunas dendritas. En ellas, las cadenas del mRNA monocatenario transportadas desde el cuerpo celular hacen contacto con los ribosomas apropiados y al parecer la síntesis de proteínas crea dominios proteínicos locales.

EXCITACIÓN Y CONDUCCIÓN

Las células nerviosas tienen un umbral de excitación bajo. El estímulo puede ser eléctrico, químico o mecánico. Se producen dos tipos de trastornos fisicoquímicos: potenciales locales no propagados, que según su localización se llaman **potenciales sinápticos, generadores** o **electrotónicos**, y potenciales propagados, los **potenciales de acción** (o **impulsos nerviosos**). Estas son las únicas respuestas eléctricas de las neuronas y otros tejidos excitables, y son el lenguaje principal del sistema nervioso. Se producen por cambios en la conducción de iones a través de la membrana celular que se deben a alteraciones en los conductos iónicos. Los fenómenos eléctricos en las neuronas son rápidos, se miden en **milisegundos** (**ms**), y los cambios en el potencial son pequeños, se miden en **milivoltios** (**mV**).

En condiciones normales, el impulso se transmite (**conduce**) a lo largo del axón hacia su terminación. Los nervios no son "cables telefónicos" que transmiten impulsos en forma pasiva; aunque la conducción de los impulsos nerviosos es rápida, es mucho más lenta que la electricidad. De hecho, el tejido nervioso es un mal conductor pasivo y se necesitaría un potencial de muchos voltios para producir una señal de una fracción de voltio en el otro extremo de un axón de un metro de largo en ausencia de los procesos activos que ocurren en el nervio. La conducción es un proceso activo, que se autopropaga, y el impulso se desplaza sobre el nervio con amplitud y velocidad constantes. A menudo el proceso se compara con lo que ocurre cuando se acerca un fósforo al extremo de un rastro de pólvora; al encender las partículas de pólvora justo frente a la flama, ésta se desplaza en forma constante sobre el rastro hasta su final, al mismo tiempo que se va extinguiendo al avanzar.

Las neuronas de los mamíferos son relativamente pequeñas, pero existen células nerviosas no mielinizadas gigantes en varias especies de invertebrados. Estas células se encuentran en cangrejos (*Carcinus*), jibias (*Sepia*) y calamar (*Loligo*). Las propiedades fundamentales de las neuronas se identificaron por primera vez en estas especies y luego se observó que eran similares en los mamíferos. La región cervical de la capa muscular del calamar contiene axones individuales de hasta 1 mm de diámetro. Las propiedades fundamentales de estos axones largos son similares a las de los axones de los mamíferos.

POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO

Cuando dos electrodos se conectan a través de un amplificador adecuado y se colocan en la superficie de un solo axón, no se observa diferencia de potencial. Sin embargo, si un electrodo se inserta en el interior de la célula, se observa una **diferencia de potencial** constante, con el interior negativo con respecto al exterior de la célula en reposo. Un potencial de membrana se produce por la separación de las cargas positivas y negativas a través de la membrana celular (fig. 4-5). En las neuronas, el **potencial de membrana en reposo** casi siempre es cercano a −70 mV, lo cual es casi igual al potencial de equilibrio para el potasio (fig. 4-6).

Para que haya una diferencia de potencial a través de una membrana con doble capa de lípidos, deben cumplirse dos condiciones. Primera, debe haber una distribución desigual de iones de una o más especies a uno y otro lado de la membrana (o sea, un gradiente de concentración). Segunda, la membrana debe ser permeable a uno o más de los tipos de iones. La permeabilidad se produce por la existencia de conductos o poros en la doble capa; estos conductos casi siempre son permeables a una sola especie de iones.

El potencial de membrana en reposo representa una situación de equilibrio en la cual la fuerza impulsora para el desplazamiento de los iones a los que la membrana es permeable en favor del gradiente de concentración es igual y opuesta a la fuerza impulsora para que estos iones se desplacen a favor de sus gradientes eléctricos.

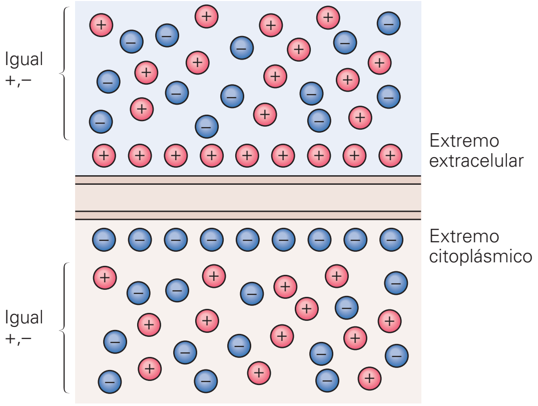


FIGURA 4-5 **Este potencial de membrana se debe a la separación de las cargas positiva y negativa a ambos lados de la membrana celular.** El exceso de cargas positivas (círculos rojos) fuera de la célula y de las cargas negativas (círculos azules) dentro de la célula en reposo representa una pequeña fracción del número total de iones presentes. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

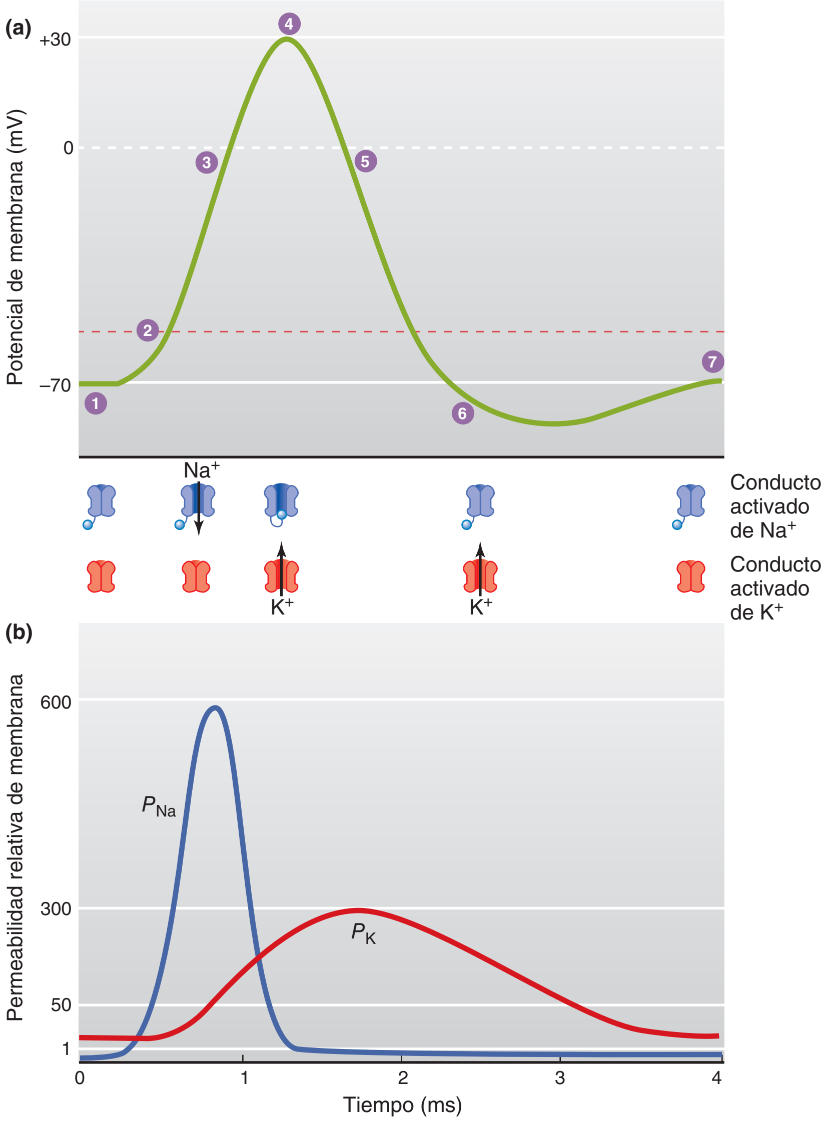


FIGURA 4-6 Cambios en **(a)** el potencial de membrana (mV) y **(b)** la permeabilidad relativa de la membrana (P) al Na^+ y al K^+ durante un potencial de acción. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

En las neuronas, la concentración de K^+ es mucho mayor en el interior que en el exterior de las células, ocurre lo contrario con el Na^+. Esta diferencia de concentración se establece por acción de la Na^+-K^+ ATPasa. El gradiente de concentración de K^+ hacia el exterior produce desplazamiento pasivo de este ion hacia fuera de la célula cuando se abren los conductos selectivos para K^+. De igual manera, el gradiente de concentración del Na^+ hacia el interior induce el desplazamiento pasivo de sodio hacia el interior de la célula cuando se abren los conductos selectivos para Na^+. Como en reposo hay más conductos de K^+ abiertos que conductos de Na^+, la permeabilidad de la membrana al K^+ es mayor. Por consiguiente, las concentraciones intracelular y extracelular de potasio son los principales determinantes del potencial de membrana en reposo, que se aproxima al potencial de equilibrio para el K^+. Las fugas constantes de iones no pueden continuar para siempre sin que al final desaparezcan los gradientes iónicos. Esto se previene con la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa, que desplaza en forma activa al Na^+ y al K^+ en contra de su gradiente electroquímico.

FLUJOS IÓNICOS DURANTE EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Las membranas celulares de los nervios, como las de otras células, contienen muchos tipos distintos de conductos iónicos. Algunos de éstos se activan con voltaje y otros con ligando. Es el comportamiento de estos conductos, y en especial los de Na^+ y K^+, lo que explica los fenómenos eléctricos en los nervios.

La figura 4-6 muestra los cambios en la conductancia de la membrana para Na^+ y K^+ que ocurren durante los potenciales de acción. La conductancia de un ion es el recíproco de su resistencia eléctrica en la membrana y es una medida de la permeabilidad de la membrana a ese ion. Como respuesta a un estímulo despolarizante, se activan algunos de los conductos de Na^+ activados por voltaje y cuando se llega al **umbral del potencial**, los conductos de Na^+ activados por voltaje rebasan a los conductos de K^+ y de otros iones, con lo que se produce un potencial de acción (un **ciclo de retroalimentación positiva**). El potencial de membrana se inclina hacia el potencial de equilibrio para Na^+ (+60 mV), pero no lo alcanza durante el potencial de acción, sobre todo porque el aumento en la conductancia para Na^+ es de corta duración. Los conductos de Na^+ entran muy pronto a un estado cerrado llamado **estado desactivado** y permanecen así unos cuantos milisegundos antes de regresar al estado de reposo, cuando pueden activarse de nuevo. Además, la dirección del gradiente eléctrico para el Na^+ se invierte durante la **sobreactivación**, ya que el potencial de membrana se invierte y esto limita la entrada de Na^+. Un tercer factor que produce la **repolarización** es la abertura de los conductos de K^+ activados por voltaje. Esta abertura es más lenta y más prolongada que la de los conductos de Na^+; por consiguiente, gran parte del aumento en la conductancia del K^+ aparece después del incremento en la conductancia del Na^+. El desplazamiento neto de la carga positiva hacia el exterior de la célula debido a la salida de K^+ en este momento ayuda a completar la repolarización. El regreso lento de los conductos de K^+ al estado cerrado también explica la **hiperpolarización ulterior**, seguida por el regreso al potencial de membrana en reposo. Por tanto, los conductos de K^+ activados por voltaje terminan el potencial de acción y producen el cierre de sus compuertas mediante un **proceso de retroalimentación negativa**. La figura 4-7 muestra el control por retroalimentación secuencial en los conductos de K^+ y Na^+ activados por voltaje durante el potencial de acción.

El descenso en la concentración externa de Na^+ disminuye el potencial de acción, pero tiene poco efecto en el potencial de membrana en reposo. Es predecible la falta de un efecto importante en el potencial de membrana en reposo, ya que la permeabilidad de la membrana en reposo al Na^+ es relativamente baja. Por el contrario, el aumento de la concentración externa de K^+ disminuye el potencial de membrana en reposo.

Aunque el Na^+ entra a la célula nerviosa y el K^+ sale de ésta durante el potencial de acción, el número de iones implicado es diminuto en relación con la cantidad total presente. El hecho de que el nervio gane Na^+ y pierda K^+ durante la actividad ya se demostró en forma experimental, pero las diferencias significativas en las concentraciones iónicas sólo pueden medirse después de la estimulación repetida y prolongada.

Otros iones, en especial Ca^{2+}, pueden afectar el potencial de membrana a través del movimiento por conductos y de interacciones con la membrana. El descenso en la concentración extracelular de Ca^{2+} aumenta la excitabilidad de las células nerviosas y musculares porque disminuye el grado de despolarización necesario para iniciar los cambios en la conductancia de Na^+ y K^+ que producen el potencial de acción. Por el contrario, un aumento en la concentración extracelular de Ca^{2+} puede estabilizar la membrana porque disminuye la excitabilidad.

DISTRIBUCIÓN DE CONDUCTOS IÓNICOS EN LAS NEURONAS MIELINIZADAS

La distribución espacial de los conductos iónicos a lo largo del axón tiene un papel clave en el inicio y regulación del potencial de acción. Los conductos de Na^+ activados por voltaje están muy concentrados en los nódulos de Ranvier y el segmento inicial de las neuronas mielinizadas. El segmento inicial y, en las neuronas sensitivas, el primer nódulo de Ranvier son los sitios en los que se generan los impulsos, y los otros nódulos de Ranvier son sitios a los que brincan los impulsos durante la conducción saltatoria. El número de conductos de Na^+ por micrómetro cuadrado (μm^2) de membrana en las neuronas mielinizadas de los mamíferos se calcula en 50 a 75 en el cuerpo celular, 350 a 500 en el segmento inicial, menos de 25 en la superficie de la mielina, 2 000 a 12 000 en los nódulos de Ranvier y 20 a 75 en las terminaciones del axón. A lo largo de los axones de las neuronas no mielinizadas, el número es cercano a 110. En muchas neuronas mielinizadas, los conductos de Na^+ están flanqueados por conductos de K^+ que participan en la repolarización.

LEY DE “TODO O NADA”

Es posible determinar la intensidad mínima de la corriente estimulante (**umbral de intensidad**) que al actuar durante un tiempo determinado, apenas produce un potencial de acción. El umbral de intensidad varía según la duración; con estímulos débiles la duración se prolonga, con estímulos fuertes se acorta. La relación entre la fuerza y la duración de un umbral de estímulo se conoce como **curva de fuerza-duración**. Las corrientes que se incrementan con lentitud no activan al nervio porque éste se adapta al estímulo aplicado, un proceso llamado **adaptación.**

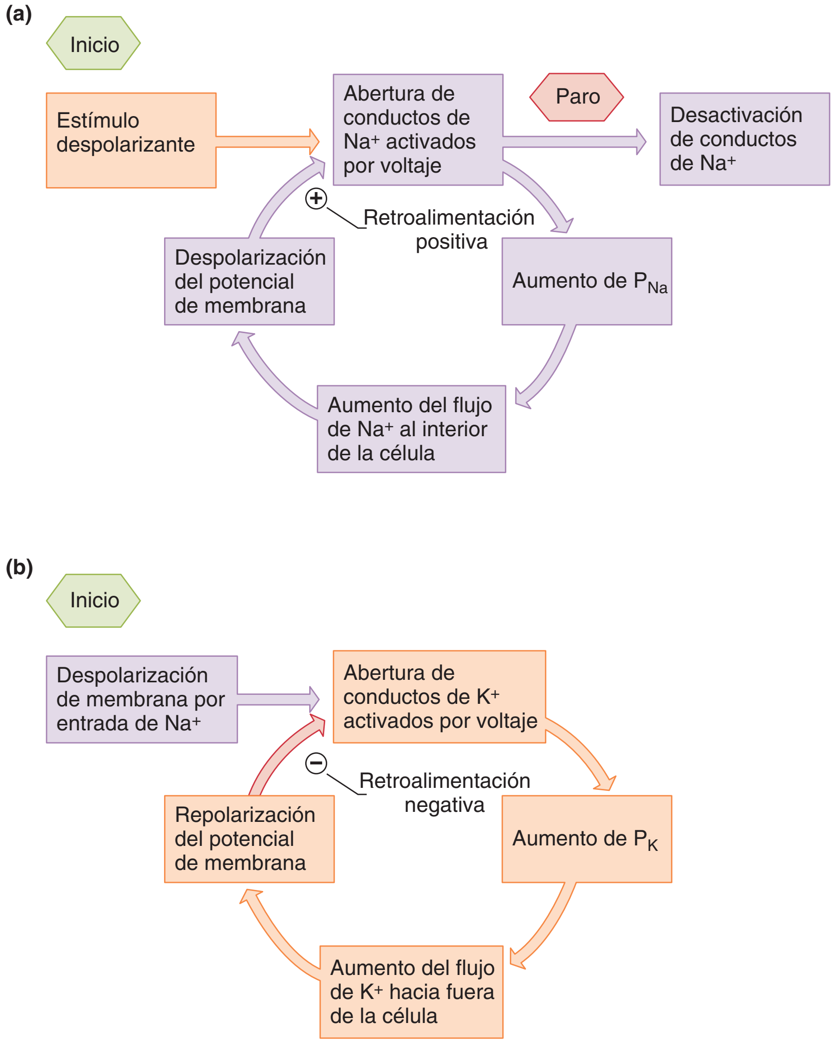

(a)
Inicio
Estímulo despolarizante
Abertura de conductos de Na+ activados por voltaje
Paro
Desactivación de conductos de Na+
+
Retroalimentación positiva
Despolarización del potencial de membrana
Aumento de P_Na
Aumento del flujo de Na+ al interior de la célula
(b)
Inicio
Despolarización de membrana por entrada de Na+
Abertura de conductos de K+ activados por voltaje
−
Retroalimentación negativa
Repolarización del potencial de membrana
Aumento de P_K
Aumento del flujo de K+ hacia fuera de la célula

FIGURA 4-7 **Control por retroalimentación en los conductos iónicos activados por voltaje en la membrana. (a)** Los conductos de Na^+ ejercen retroalimentación positiva. **(b)** Los conductos de K^+ ejercen retroalimentación negativa. (Tomada a partir de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

Una vez que se alcanza el umbral de intensidad, se produce un potencial de acción completo. Los incrementos adicionales en la intensidad de un estímulo no producen aumento ni otro cambio en el potencial de acción, siempre que las demás condiciones experimentales permanezcan constantes. El potencial de acción no se produce si la magnitud del estímulo es menor al umbral y ocurre con amplitud y forma constantes sin importar la fuerza del estímulo si éste alcanza la intensidad del umbral o más. Por lo tanto, el potencial de acción tiene un carácter de "todo o nada" y se dice que obedece a la **ley del todo o nada**.

POTENCIALES ELECTROTÓNICOS, RESPUESTA LOCAL Y NIVEL DE ACTIVACIÓN

Aunque los estímulos que son menores del umbral no producen un potencial de acción, sí tienen un efecto en el potencial de membrana. Esto puede demostrarse si se colocan electrodos de registro a unos cuantos milímetros de un electrodo estimulante y se aplican estímulos inferiores al umbral con duración fija. La aplicación de estas corrientes produce un cambio localizado en el potencial despolarizante que se eleva en forma aguda y declina en forma exponencial con el tiempo. La magnitud de esta respuesta disminuye rápidamente conforme aumenta la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro. Por el contrario, una corriente anódica produce un cambio de potencial hiperpolarizante de duración similar. Estos cambios en el potencial se llaman **potenciales electrotónicos**. Conforme aumenta la fuerza de la corriente, la respuesta es mayor a causa de la adición creciente de una **respuesta local** de la membrana (fig. 4-8). Por último, a 7 a 15 mV de despolarización (potencial de −55 mV), se alcanza **el nivel de activación** y se produce el potencial de acción.

CAMBIOS EN LA EXCITABILIDAD DURANTE LOS POTENCIALES ELECTROTÓNICOS Y EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Durante el potencial de acción, así como durante los potenciales electrotónicos y la respuesta local, cambia el umbral de la

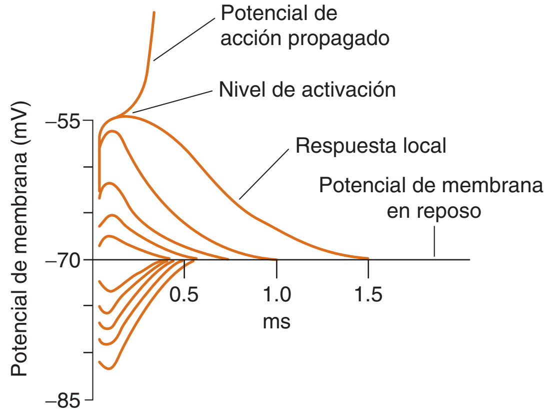


FIGURA 4-8 Potenciales electrotónicos y respuesta local. Se muestran los cambios en el potencial de membrana de una neurona después de la aplicación de estímulos de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 veces el umbral de intensidad superpuestos en la misma escala de tiempo. Las respuestas debajo de la línea horizontal son las registradas cerca del ánodo y las que están sobre la línea son las registradas cerca del cátodo. El estímulo de umbral de intensidad se repitió dos veces. Una vez produjo un potencial de acción propagado (línea superior) y otra no.

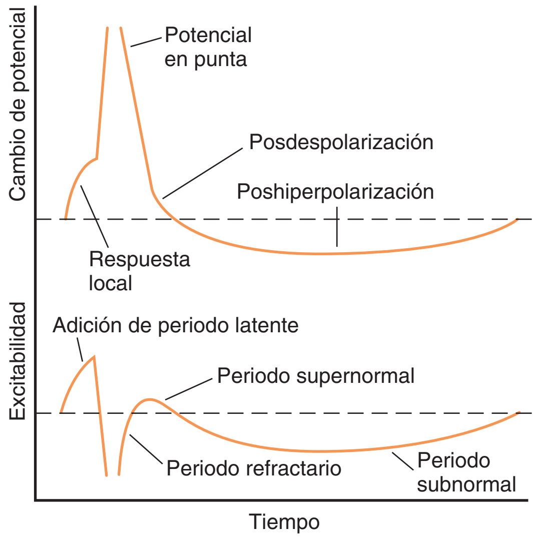


FIGURA 4-9 Cambios relativos en la excitabilidad de una membrana celular nerviosa durante el paso de un impulso. Nótese que la excitabilidad es el recíproco del umbral. (Modificada a partir de Morgan CT: *Physiological Psychology*. McGraw-Hill, 1943.)

neurona ante la estimulación. Las respuestas hiperpolarizantes elevan el umbral y los potenciales despolarizantes lo disminuyen conforme aproximan el potencial de membrana al nivel de activación. Durante la respuesta local, el umbral disminuye, pero durante la fase de incremento y gran parte de la fase de descenso del potencial en punta, la neurona es refractaria a la estimulación. Este **periodo refractario** se divide en **periodo refractario absoluto**, que corresponde al intervalo desde el momento que se alcanza el nivel de activación hasta que se alcanza un tercio de la repolarización completa, y un **periodo refractario relativo**, que dura desde este momento hasta el inicio de la posdespolarización. Durante el periodo refractario absoluto, ningún estímulo, sin importar su fuerza, excita al nervio, pero durante el periodo refractario relativo los estímulos más fuertes de lo normal pueden inducir la excitación. Durante la posdespolarización, el umbral disminuye de nuevo y durante la poshiperpolarización, aumenta. Estos cambios en el umbral se relacionan con las fases del potencial de acción en la figura 4-9.

ORIGEN ELÉCTRICO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

La membrana celular nerviosa está polarizada en reposo, con cargas positivas alineadas a lo largo del exterior de la membrana y cargas negativas sobre el lado interno. Durante el potencial de acción, esta polaridad se elimina y durante un breve periodo incluso se invierte (fig. 4-10). Las cargas positivas de la membrana delante y detrás del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("vertedero de corriente"). Al extraer las cargas positivas, este flujo disminuye la polaridad de la membrana delante del potencial de acción. Esa despolarización electrotónica inicia una respuesta local y cuando se alcanza el nivel de activación se produce una respuesta propagada que a su vez produce despolarización electrotónica de la membrana frente a ella.

CONDUCCIÓN SALTATORIA

La conducción en los axones mielinizados depende de un patrón similar de flujo de corriente circular. Sin embargo, la mielina es un aislante efectivo, y el flujo de corriente a través de ésta es insignificante. En cambio, la despolarización en los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente, el vertedero

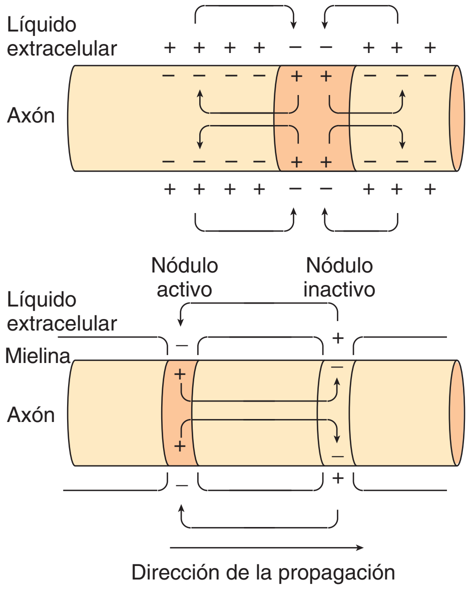


FIGURA 4-10 Flujo de corriente local (movimiento de cargas positivas) alrededor de un impulso en un axón. Arriba: axón amielínico. **Abajo:** axón mielinizado. Las cargas positivas de la membrana antes y después del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("vertedero de corriente"). En los axones mielinizados, la despolarización salta de un nódulo de Ranvier al siguiente (conducción saltatoria).

de corriente en el nódulo activo sirve para despolarizar electrotónicamente el nódulo que sigue en el trayecto del potencial de acción hasta llegar al nivel de activación (fig. 4-10). Este salto de la despolarización de un nódulo al otro se llama **conducción saltatoria**. Es un proceso rápido que permite a los axones mielinizados conducir a una velocidad hasta 50 veces mayor que las fibras amielínicas más rápidas.

CONDUCCIÓN ORTODRÓMICA Y ANTIDRÓMICA

Un axón puede conducir en cualquier sentido. Cuando se inicia un potencial de acción en la parte intermedia del axón, la despolarización electrotónica inicia dos impulsos que viajan en sentidos opuestos, a ambos lados del vertedero de corriente inicial. En la situación natural, los impulsos viajan sólo en un sentido, de las uniones sinápticas o receptores por los axones hasta su terminación. Esta conducción se llama **ortodrómica.** La conducción en sentido contrario se denomina **antidrómica**. Como las sinapsis (a diferencia de los axones) permiten la conducción sólo en un sentido, un impulso antidrómico no traspasa la primera sinapsis que encuentra y desaparece en ese punto.

POTENCIALES DE ACCIÓN BIFÁSICOS

Las descripciones del potencial de membrana en reposo y del potencial de acción presentadas antes se basan en registros con dos electrodos, uno en el espacio extracelular y el otro dentro de la célula. Si ambos electrodos se sitúan sobre la superficie del axón, no hay diferencia de potencial entre ellos en reposo. Cuando se estimula el nervio y se conduce un impulso pasando por los dos electrodos, se produce una secuencia característica de cambios de potencial. Conforme la onda de despolarización llega al electrodo más cercano al estimulador, este electrodo se vuelve negativo con respecto al otro electrodo (fig. 4-11). Cuando el impulso pasa a la porción del nervio entre los dos electrodos, el potencial regresa a cero; luego, cuando pasa por el segundo electrodo, el primero se vuelve positivo con respecto al segundo. Lo convencional es conectar las derivaciones de manera que cuando el primer electrodo se vuelva negativo con respecto al segundo, se registre una desviación ascendente. Por lo tanto, el registro muestra una desviación ascendente seguida de un intervalo isoeléctrico y luego una desviación descendente. Esta secuencia se llama **potencial de acción bifásico** (fig. 4-11).

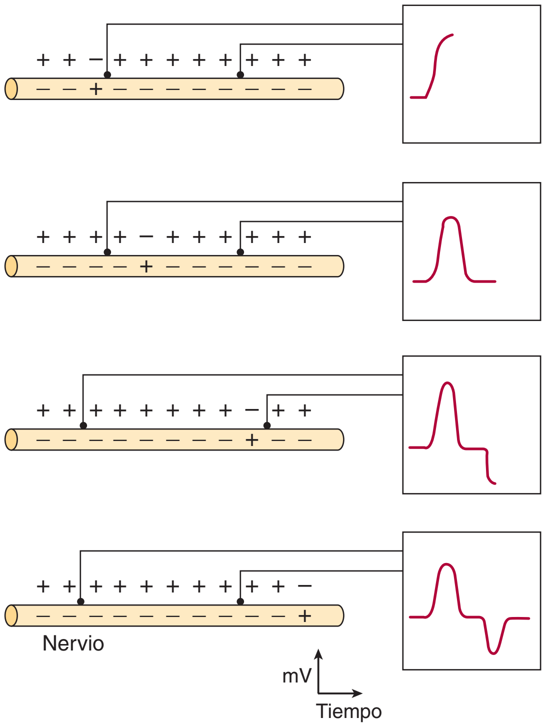


FIGURA 4-11 **Potencial de acción bifásico.** Ambos electrodos de registro están en el exterior de la membrana nerviosa. La práctica convencional es conectar las derivaciones de tal forma que cuando el primer electrodo sea negativo con respecto al segundo, se registre una desviación ascendente. Por lo tanto, el registro muestra una desviación ascendente seguida de un intervalo isoeléctrico y luego una desviación descendente.

PROPIEDADES DE LOS NERVIOS MIXTOS

Los nervios periféricos en los mamíferos están formados por muchos axones unidos en una envoltura fibrosa llamada **epineuro**. Por tanto, los cambios de potencial registrados fuera de las células en tales nervios representan una suma algebraica de los potenciales de acción "todo o nada" de muchos axones. Los umbrales de los axones individuales en el nervio y su distancia desde los electrodos estimulantes varían. Con los estímulos inferiores al umbral, ninguno de los axones se estimula y no se obtiene una respuesta. Cuando los estímulos alcanzan el umbral de intensidad, los axones con umbrales bajos se activan y se observa un pequeño cambio de potencial. Conforme aumenta la intensidad de la corriente estimulante, también se accionan los axones con umbrales más altos. La respuesta eléctrica aumenta en forma proporcional hasta que el estímulo es lo bastante fuerte para excitar a todos los axones del nervio. El estímulo que produce excitación de todos los axones es el **estímulo máximo**, y la aplicación de un estímulo mayor al máximo no produce un aumento adicional en el grado del potencial observado.

TIPOS Y FUNCIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Después de aplicar un estímulo a un nervio, existe un **periodo de latencia** antes del inicio del potencial de acción. Este intervalo corresponde al tiempo que tarda el impulso en viajar a lo largo del axón desde el sitio de estimulación hasta los electrodos de registro. Su duración es proporcional a la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro, e inversamente proporcional a la velocidad de conducción. Si se conocen la duración del periodo de latencia y la distancia entre los electrodos de estimulación y de registro, puede calcularse la **velocidad de conducción axónica**.

Erlanger y Gasser dividieron las fibras nerviosas de los mamíferos en grupos A, B y C; además subdividieron el grupo A en fibras α, β, γ y δ. En el cuadro 4-1 se presentan los diversos

CUADRO 4-1 **Tipos de fibras nerviosas en el nervio de los mamíferos**[a]

Tipo de fibra	Función	Diámetro de fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración de espiga (ms)	Periodo refractario absoluto (ms)
A					
α	Propiocepción; motora somática	12-20	70-120		
β	Tacto, presión	5-12	30-70	0.4-0.5	0.4-1
γ	Motora para husos musculares	3-6	15-30		
δ	Dolor, frío, tacto	2-5	12-30		
B	Autonómica preganglionar	<3	3-15	1.2	1.2
C					
Raíz dorsal	Dolor, temperatura, algunos mecanorreceptores	0.4-1.2	0.5-2	2	2
Simpática	Simpático posganglionar	0.3-1.3	0.7-2.3	2	2

[a] Las fibras A y B son mielinizadas; las fibras C son no mielinizadas.

tipos de fibras con sus diámetros, características eléctricas y funciones. La comparación de los déficit neurológicos producidos por el corte cuidadoso de la raíz dorsal y otros experimentos de corte neuronal con los cambios histológicos en los nervios permitió establecer las funciones y características histológicas de cada una de las familias de axones generadoras de los diversos picos del potencial de acción compuesto. En general, mientras mayor sea el diámetro de una fibra nerviosa, es mayor su velocidad de conducción. Los axones grandes participan sobre todo en la sensibilidad propioceptiva, en la función motora somática, en el tacto consciente y la presión, mientras que los axones más pequeños se encargan de transmitir sensaciones de dolor y temperatura, además de la función autónoma. Las fibras C de la raíz dorsal conducen algunos impulsos generados por el tacto y otros receptores cutáneos, además de los impulsos generados por los receptores para el dolor y la temperatura.

La investigación adicional mostró que no todos los componentes de la descripción clásica con letras son homogéneos, y algunos fisiólogos usan un sistema numérico (Ia, Ib, II, III, IV) para clasificar las fibras sensitivas. Por desgracia, esto causó confusión. El cuadro 4-2 presenta la comparación del sistema numérico y el sistema de letras.

Además de las variaciones en la velocidad de conducción y el diámetro de fibras, las diversas clases de fibras en los nervios periféricos difieren en su sensibilidad a la hipoxia y a los anestésicos (cuadro 4-3). Este hecho tiene importancia clínica y fisiológica. Los anestésicos locales deprimen la transmisión en las fibras del grupo C antes de que afecten a las del grupo A del tacto. Por el contrario, la presión sobre un nervio puede causar pérdida de la conducción en las fibras de diámetro grande motoras, para tacto y presión, pero la sensibilidad al dolor permanece casi intacta. A veces se ven patrones de este tipo en personas que duermen con los brazos bajo la cabeza por periodos prolongados, lo que comprime los nervios de los brazos. Por la relación del sueño profundo con la intoxicación alcohólica, el síndrome es más frecuente en los fines de semana y se le da el interesante nombre de parálisis de sábado por la noche o de domingo por la mañana.

NEUROTROFINAS

APOYO TRÓFICO DE LAS NEURONAS

Se han aislado y estudiado varias proteínas necesarias para la supervivencia y crecimiento de las neuronas. Algunas de estas **neurotrofinas** son producto de los músculos u otras estructuras que las neuronas inervan, pero otras las producen los astrocitos. Estas proteínas se unen con receptores en las terminaciones de una neurona. Se interiorizan y luego se trasladan por transporte retrógrado hasta el cuerpo celular neuronal, donde fomenta la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas. Otras neurotrofinas se producen en las neuronas y se transportan en forma anterógrada hasta la terminación nerviosa, donde mantienen la integridad de la neurona postsináptica.

CUADRO 4-2 **Clasificación numérica que se usa algunas veces para las neuronas sensitivas**

Número	Origen	Tipo de fibra
Ia	Huso muscular, terminación anular-espiral	A α
Ib	Órgano tendinoso de Golgi	A α
II	Huso muscular, terminación en ramo de flores; tacto, presión	A β
III	Receptores para dolor y frío; algunos receptores para contacto	A δ
IV	Receptores para dolor, temperatura y otros	Raíz dorsal C

CUADRO 4-3 **Susceptibilidad relativa de las fibras nerviosas A, B y C de los mamíferos al bloqueo de la conducción producido por varios agentes**

Susceptibilidad a:	La más susceptible	Intermedia	La menos susceptible
Hipoxia	B	E	C
Presión	A	B	C
Anestésicos locales	C	B	A

RECEPTORES

En el cuadro 4-4 se presentan cuatro neurotrofinas ya establecidas y sus tres receptores de gran afinidad. Cada uno de estos **receptores trk** forma dímeros, lo cual inicia la autofosforilación en los dominios citoplásmicos de la tirosina cinasa citoplásmica de los receptores. Hay un receptor NGF adicional de baja afinidad que es una proteína de 75 kDa, se llama p75^{NTR}. Este receptor se une con las cuatro neurotrofinas listadas con igual afinidad. Existe cierta evidencia de que puede formar un heterodímero con un monómero trk A y que el dímero tiene mayor afinidad y especificidad para NGF. Sin embargo, ahora parece que los receptores p75^{NTR} pueden formar homodímeros que en ausencia de receptores trk inducen apoptosis, un efecto contrario a los efectos usuales de las neurotrofinas: promover el crecimiento y la nutrición.

ACCIONES

La primera neurotrofina que se clasificó fue NGF, un factor de crecimiento proteínico necesario para el crecimiento y mantenimiento de las neuronas simpáticas y algunas neuronas sensitivas. Está presente en un amplio espectro de especies animales, incluidos los humanos, y se encuentra en muchos tejidos distintos. Los ratones macho tienen una concentración muy alta en las glándulas salivales submandibulares y con la castración, el nivel disminuye a un punto igual al que se observa en las hembras. El factor está formado por dos subunidades α, dos β y dos γ. Las subunidades β, cada una con masa molecular de 13 200 Da, tienen actividad promotora del crecimiento nervioso; las subunidades α tienen actividad similar a la tripsina, y las subunidades γ son proteasas de serina. Se desconoce la función de las proteasas. La estructura de la subunidad β de NGF se parece a la de la insulina.

CUADRO 4-4 **Neurotrofinas**

Neurotrofina	Receptor
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	trk A
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	trk B
Neurotrofina 3 (NT-3)	trk C, menos en trk A y trk B
Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)	trk B

RECUADRO CLÍNICO 4-2

Regeneración axónica

El daño a los nervios periféricos a menudo es reversible. Aunque el axón degenera en la porción distal al daño, muchas veces sobreviven los elementos conectivos del llamado **muñón distal**. La **germinación axónica** se produce en el muñón proximal, y crece hacia la terminación nerviosa. Esto se debe a **factores promotores del crecimiento** secretados por las **células de Schwann** que atraen a los axones hacia el muñón distal. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de inmunoglobulina (p. ej., NgCAM/L1) promueven el crecimiento axónico en las membranas celulares y matrices extracelulares. Las moléculas inhibidoras en el perineuro aseguran que los axones en regeneración crezcan en la trayectoria correcta. Los muñones distales desnervados son capaces de estimular la producción de **neurotrofinas** que fomentan el crecimiento. Una vez que el axón regenerado alcanza su objetivo, se forma una nueva conexión funcional (p. ej., unión neuromuscular). La regeneración permite la recuperación considerable, aunque no completa. Por ejemplo, es posible que haya daño permanente del control motor fino porque algunas neuronas motoras se guían a una fibra motora inapropiada. Sin embargo, la recuperación de los nervios periféricos luego del daño rebasa por mucho la de las vías nerviosas centrales. El muñón proximal de un axón dañado en el SNC formará gemaciones cortas, pero es rara la recuperación del muñón distal y es improbable que los axones dañados formen nuevas sinapsis. Esto se debe a que las neuronas del SNC no tienen las sustancias químicas promotoras del crecimiento necesarias para la regeneración. De hecho, la mielina del SNC es un inhibidor potente del crecimiento axónico. Además, después de la lesión del SNC hay varios fenómenos que forman un ambiente inapropiado para la regeneración: **proliferación de astrocitos, activación de microglia, formación de cicatriz, inflamación** e **invasión de células inmunitarias**. Por tanto, el tratamiento de las lesiones cerebrales y espinales a menudo se enfoca en la rehabilitación y no en la reversión del daño nervioso. La investigación nueva se enfoca en identificar maneras para iniciar y mantener el crecimiento axónico, dirigir los axones en regeneración para conectarse de nuevo con sus neuronas blanco y reconstituir los circuitos neuronales originales.

Las neuronas captan el NGF y lo transportan en forma retrógrada desde las terminaciones de las neuronas a los cuerpos celulares. También está presente en el cerebro y al parecer está encargado del crecimiento y mantenimiento de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal y el núcleo estriado. La inyección de antisuero contra NGF en animales neonatos causa la destrucción casi total de los ganglios simpáticos; por tanto, produce una **inmunosimpatectomía**. Hay evidencia de que el mantenimiento de las neuronas mediante NGF se debe a la disminución de la apoptosis.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3), NT-4/5 y NGF mantienen cada uno un patrón distinto de neuronas, aunque existe cierta superposición. La alteración de NT-3 mediante eliminación génica causa pérdida marcada de mecanorreceptores cutáneos, incluso en los sujetos heterocigóticos. El BDNF actúa con rapidez y en realidad puede despolarizar las neuronas. Los ratones con deficiencia de

BDNF pierden neuronas sensitivas periféricas; también presentan cambios degenerativos graves en los ganglios vestibulares y amortiguación de la potenciación a largo plazo.

OTROS FACTORES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO NEURONAL

La regulación del crecimiento neuronal es un proceso complejo. Las células de Schwann y los astrocitos producen **factor neurotrófico ciliar (CNTF)**. Este factor promueve la supervivencia de las neuronas espinales dañadas y embrionarias, y es posible que sea valioso como tratamiento de enfermedades humanas que presentan degeneración de las neuronas motoras. El **factor neurotrófico derivado de la línea celular neuroglial (GDNF)** mantiene las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo *in vitro*. Sin embargo, los animales con bloqueo génico para GDNF tienen neuronas dopaminérgicas que parecen normales, aunque no tienen riñones y no desarrollan el sistema nervioso entérico. Otro factor que intensifica el crecimiento de las neuronas es el **factor inhibidor de leucemia (LIF)**. Además, las neuronas y otras células responden al **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I)** y las diversas formas del **factor transformador de crecimiento (TGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)** y **factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)**.

El recuadro clínico 4-2 compara la capacidad de regeneración de las neuronas después de una lesión nerviosa central y periférica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay dos tipos principales de neuroglia: microglia y macroglia. Las microgliales son células limpiadoras. La macroglia incluye oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos; los primeros dos participan en la formación de mielina; los astrocitos producen sustancias que tienen tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores.
- Las neuronas están formadas por un cuerpo celular (soma), que es el centro metabólico de la neurona; dendritas que se extienden fuera del cuerpo celular y tienen abundantes ramificaciones, y un axón fibroso largo que se origina de una zona engrosada del cuerpo celular, la cresta axónica.
- Los axones de muchas neuronas adquieren una vaina de mielina, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón. La mielina es un aislante efectivo y la despolarización de los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente; el vertedero de corriente en el nódulo activo induce la despolarización electrotónica hasta el nivel de activación en el nódulo siguiente al potencial de acción.
- El transporte anterógrado ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por el axón y requiere motores moleculares, dineína y cinesina.
- En las neuronas ocurren dos tipos de trastornos fisicoquímicos: potenciales locales no propagados (potenciales sinápticos, generadores o electrotónicos) y potenciales propagados (potenciales de acción).
- Como respuesta a un estímulo de propagación, los conductos de Na^+ activados por voltaje se activan y cuando se alcanza el umbral del potencial, se produce un potencial de acción. El potencial de membrana se desplaza hacia el potencial de equilibrio para el Na^+. Los conductos de Na^+ cambian rápidamente a un estado cerrado (desactivado) antes de regresar al estado de reposo. La dirección del gradiente eléctrico para Na^+ se invierte durante la respuesta excesiva porque el potencial de membrana se invierte, lo cual limita la entrada de Na^+. Los conductos de K^+ activados por voltaje se abren y el movimiento neto de la carga positiva hacia el exterior de la célula ayuda a completar el proceso de repolarización. El retorno lento de los conductos de K^+ al estado cerrado explica la poshiperpolarización, seguida de un regreso al potencial de membrana en reposo.
- Las fibras nerviosas se dividen en distintas categorías según el diámetro del axón, velocidad de conducción y función.
- Las neurotrofinas son productos de los astrocitos y se trasladan por transporte retrógrado al cuerpo de la célula neuronal, donde fomentan la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La distancia entre un electrodo estimulante y un electrodo de registro es de 4.5 cm. Cuando se estimula el axón, el periodo de latencia es 1.5 ms. ¿Cuál es la velocidad de conducción del axón?
   A) 15 m/s
   B) 30 m/s
   C) 40 m/s
   D) 67.5 m/s
   E) No puede determinarse con la información presentada.

2. ¿Cuál de los siguientes tiene la menor velocidad de conducción?
   A) Fibras Aα
   B) Fibras Aβ
   C) Fibras Aγ
   D) Fibras B
   E) Fibras C

3. Un varón cae en un sueño profundo con un brazo bajo la cabeza. Cuando despierta, su brazo está paralizado, pero siente hormigueo y la sensibilidad dolorosa aún está intacta. La razón de la pérdida de función motora sin pérdida de la sensibilidad al dolor es que en los nervios de su brazo:
   A) las fibras A son más susceptibles a la hipoxia que las fibras B
   B) las fibras A son más sensibles a la presión que las fibras C
   C) las fibras C son más sensibles a la presión que las fibras A
   D) los nervios motores se afectan más por el sueño que los nervios sensitivos
   E) los nervios sensitivos están más cercanos al hueso que los nervios motores y por tanto, se afectan menos con la presión

4. ¿Qué parte de la neurona tiene la mayor concentración de conductos de Na^+ por milímetro cuadrado de membrana celular?
   A) dendritas
   B) dendritas cercanas al cuerpo celular
   C) segmento inicial
   D) membrana axónica bajo la mielina
   E) ninguna de las anteriores

5. ¿Cuál de las siguientes declaraciones sobre el factor de crecimiento nervioso *no* es verdadera?
   A) Está formado por tres subunidades polipeptídicas
   B) Facilita el proceso de apoptosis
   C) Es necesario para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso simpático
   D) Los nervios lo captan a partir de los órganos que inervan
   E) Está presente en el cerebro

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Aidley DJ: *The Physiology of Excitable Cells*, 4th ed. Cambridge University Press, 1998.

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*, Elsevier, 2005.

Bradbury EJ, McMahon SB: Spinal cord repair strategies: Why do they work? Nat Rev Neurosci 2006;7:644.

Catterall WA: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 1988; 242:649.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*,4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG: *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 4th ed. Sinauer Associates, 2001.

Thuret S, Moon LDF, Gage FH: Therapeutic interventions after spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2006;7:628.

Volterra A, Meldolesi J: Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. Nat Rev Neurosci 2005;6:626.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.

CAPÍTULO

5

Tejido excitable: músculo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Diferenciar las principales clases de músculo del cuerpo.
- Describir la constitución molecular y eléctrica del acoplamiento excitación celular-contracción.
- Definir los filamentos delgados y gruesos, y la manera en que se deslizan para producir la contracción.
- Diferenciar el (los) papel(es) del Ca^{2+} en la contracción del músculo estriado, cardiaco y liso.
- Apreciar la diversidad de células musculares.

INTRODUCCIÓN

Como las neuronas, las células musculares pueden excitarse por medios químicos, eléctricos y mecánicos para producir un potencial de acción que se transmite a lo largo de sus membranas celulares. A diferencia de las neuronas, responden a estímulos mediante la activación de un mecanismo contráctil. La proteína contráctil miosina y la proteína citoesquelética actina abundan en el músculo, en donde son los principales componentes estructurales que producen la contracción.

Por lo general, el músculo se divide en tres tipos: **estriado**, **cardiaco** y **liso**, aunque el músculo liso no constituye una sola categoría homogénea.

El músculo estriado conforma la gran masa de la musculatura somática. Tiene estriaciones transversales bien desarrolladas, en condiciones normales no se contrae en ausencia de estimulación nerviosa, carece de conexiones anatómicas y funcionales entre fibras musculares individuales y casi siempre está bajo control voluntario. El músculo cardiaco también tiene estriaciones transversales, pero es funcionalmente sincitial; no obstante, está modulado por el sistema nervioso autónomo, puede contraerse en forma rítmica en ausencia de inervación externa por la presencia de células marcapaso en el miocardio que emiten descargas espontáneas (cap. 30). El músculo liso carece de estriaciones transversales y puede dividirse en dos tipos generales: músculo liso unitario (o visceral) y músculo liso multiunitario. El tipo que se encuentra en la mayoría de las vísceras huecas funciona como sincitio y contiene marcapasos que emiten descargas irregulares. El tipo multiunitario se encuentra en el ojo y en algunos otros sitios, no tiene actividad espontánea y se parece al músculo estriado en su capacidad para la contractilidad graduada.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO ESTRIADO

ORGANIZACIÓN

El músculo estriado está formado por fibras musculares individuales que son los “bloques de construcción” del sistema muscular en el mismo sentido que las neuronas son los bloques de construcción del sistema nervioso. La mayoría de los músculos comienza y termina en tendones, y las fibras musculares están dispuestas en forma paralela entre los extremos tendinosos, por lo que la fuerza de contracción de las unidades es aditiva. Cada fibra muscular es una sola célula multinucleada, larga, cilíndrica, rodeada por una membrana celular: el **sarcolema** (fig. 5-1). No hay puentes sincitiales entre las células. Las fibras musculares están formadas por miofibrillas, las cuales se dividen en filamentos individuales. Estos miofilamentos contienen varias proteínas que en conjunto conforman la maquinaria contráctil del músculo estriado.

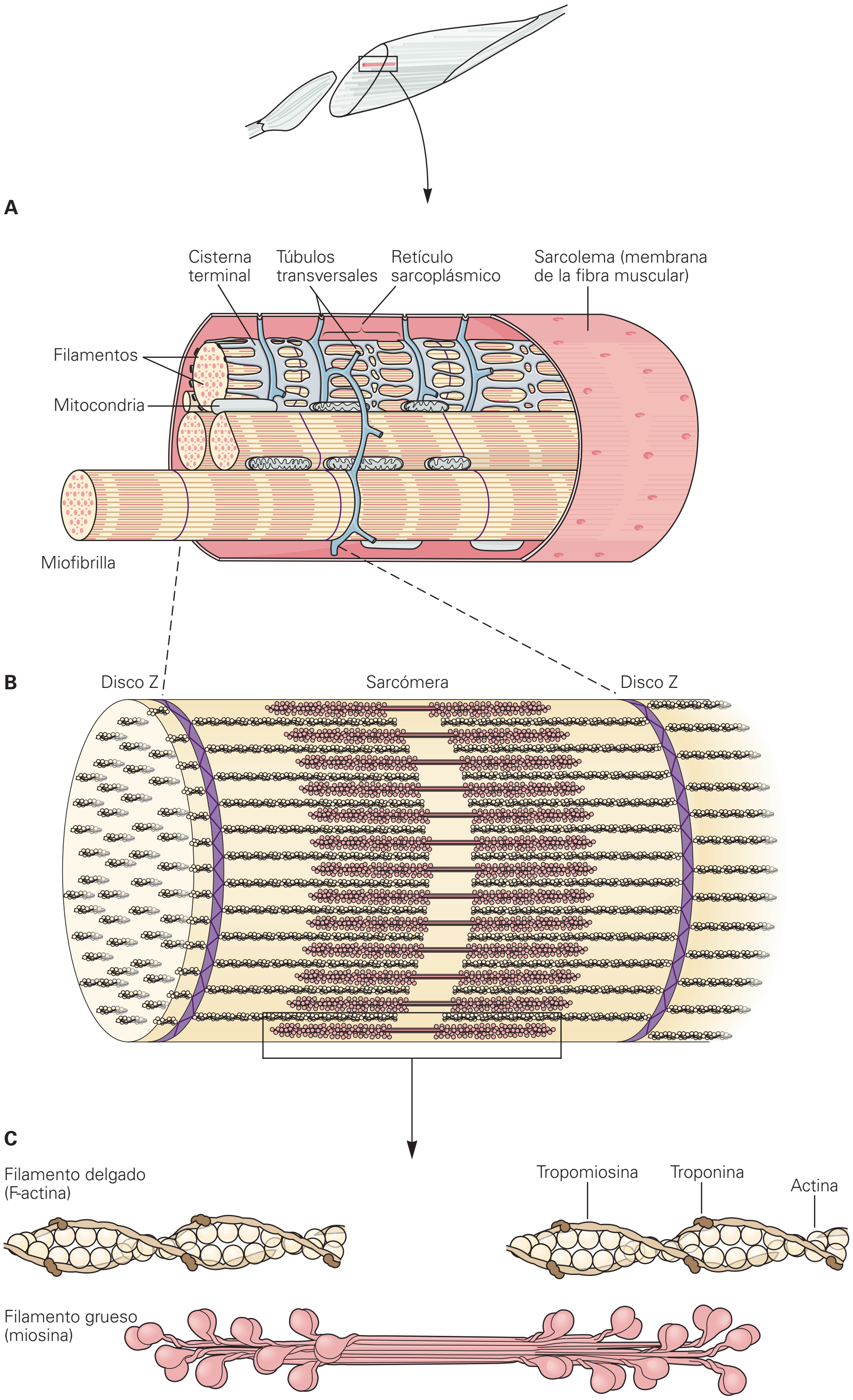

A
Cisterna terminal
Túbulos transversales
Retículo sarcoplásmico
Sarcolema (membrana de la fibra muscular)
Filamentos
Mitocondria
Miofibrilla
B
Disco Z
Sarcómera
Disco Z
C
Filamento delgado (F-actina)
Tropomiosina
Troponina
Actina
Filamento grueso (miosina)

FIGURA 5-1 **Músculo estriado de mamífero.** Se separó una sola fibra muscular rodeada por su sarcolema para mostrar las miofibrillas individuales. La superficie seccionada de las miofibrillas muestra la disposición de filamentos gruesos y delgados. El retículo sarcoplásmico, con sus túbulos transversales (T) y cisternas terminales, rodea a cada miofibrilla. Los túbulos T se invaginan desde el sarcolema y hacen contacto con las miofibrillas dos veces en cada sarcómera. Las mitocondrias se encuentran entre las miofibrillas, y la lámina basal rodea el sarcolema. (Reproducida, con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

El mecanismo contráctil del músculo estriado depende sobre todo de las proteínas **miosina II**, **actina**, **tropomiosina** y **troponina**. La troponina está formada por tres subunidades: **troponina I**, **troponina T** y **troponina C**. Otras proteínas importantes del músculo se encargan de mantener a las proteínas que participan en la contracción en una relación estructural apropiada entre sí y con la matriz extracelular.

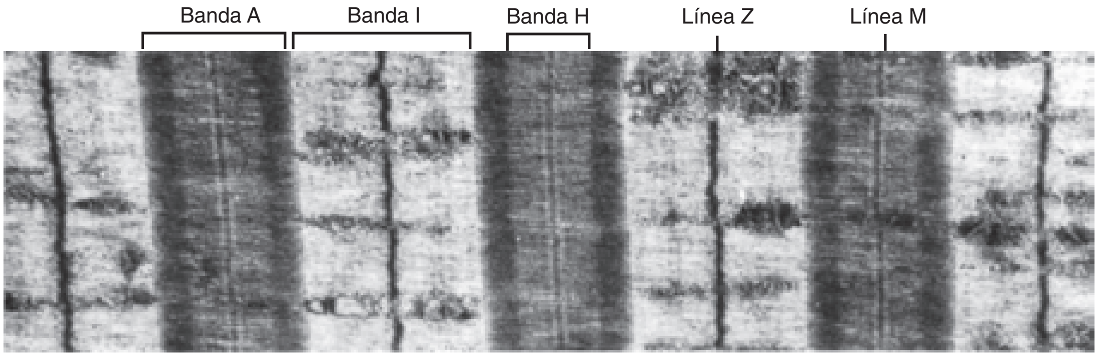


FIGURA 5-2 **Micrografía electrónica del músculo gastrocnemio humano.** En la parte superior se identifican las diversas bandas y líneas (× 13 500). (Por cortesía de Walker SM, Schrodt GR.)

ESTRIACIONES

Las diferencias en los índices de refracción de las diversas partes de la fibra muscular son las causantes de las estriaciones transversales características del músculo estriado cuando se ve al microscopio. Con frecuencia, las partes de las estriaciones transversales se identifican con letras (fig. 5-2). La banda clara I está dividida por la línea oscura Z, y la banda oscura A tiene la banda H más clara en su centro. Se observa una línea M transversal en la parte intermedia de la banda H; esta línea más las áreas claras estrechas a ambos lados a veces se llama zona seudo-H. El área entre dos líneas Z adyacentes se llama **sarcómera**. La figura 5-3 muestra la disposición ordenada de la actina, miosina y proteínas relacionadas que produce este patrón. Los filamentos gruesos, que tienen un diámetro dos veces mayor que los delgados, están formados por miosina; los filamentos delgados están compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos están alineados para formar las bandas A, mientras que la disposición de los filamentos delgados se extiende fuera de la banda A y hacia el interior de las bandas I, con tinción menos densa. Las bandas H más claras en el centro de las bandas A son las regiones en las que los filamentos delgados no se superponen con los gruesos cuando el músculo está relajado. Las líneas Z permiten el anclaje de los filamentos delgados. Si se examina un corte transversal a través de la banda A al microscopio electrónico, se ve que cada filamento está rodeado por seis filamentos delgados con un patrón hexagonal regular.

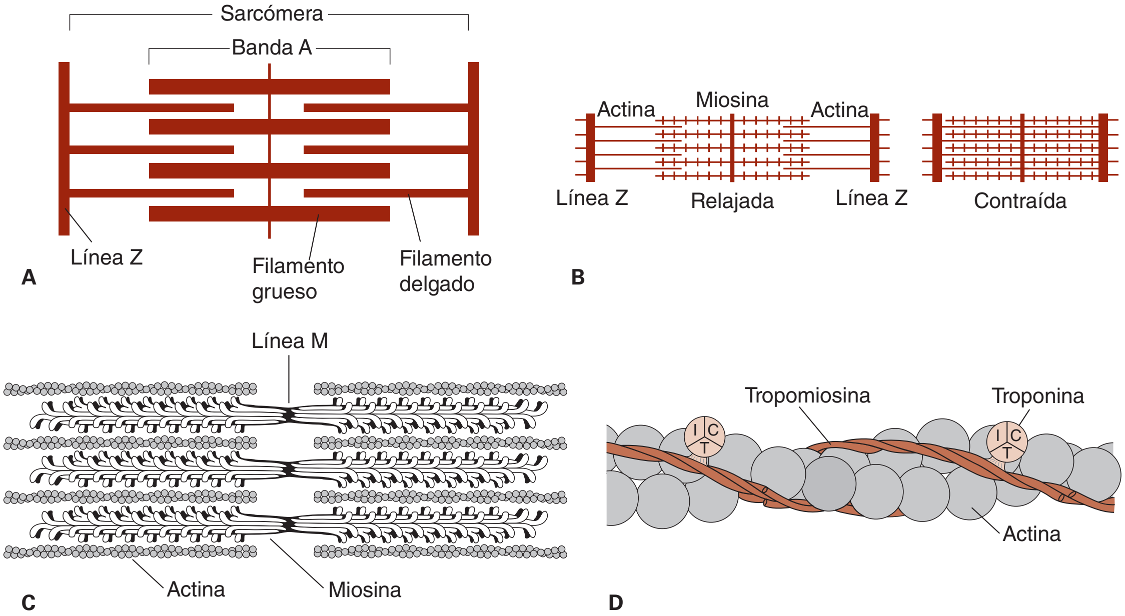


FIGURA 5-3 **A)** Disposición de los filamentos delgados (actina) y gruesos (miosina) en el músculo estriado (comparar con la fig. 5-2). **B)** Deslizamiento de la actina sobre la miosina durante la contracción, por lo que las líneas Z se aproximan entre sí. **C)** Detalle de la relación de la miosina y la actina en una sarcómera individual, la unidad funcional del músculo. **D)** Representación diagramática de la disposición de la actina, tropomiosina y troponina de los filamentos delgados en relación con un filamento grueso de miosina. Las cabezas globulares de la miosina interactúan con los filamentos delgados para producir la contracción. Nótese que los filamentos gruesos de miosina revierten la polaridad en la línea M en la parte media de la sarcómera, lo que permite la contracción. (**C** y **D** están modificadas con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

La forma de la miosina que se encuentra en el músculo es la miosina II, con dos cabezas globulares y una cola larga. Las cabezas de las moléculas de miosina forman puentes cruzados con la actina. La miosina contiene cadenas pesadas y ligeras, y las cabezas están formadas por las cadenas ligeras y las porciones amino terminales de las cadenas pesadas. Estas cabezas contienen el sitio de unión de la actina y un sitio catalítico que hidroliza el ATP. Las moléculas de miosina están dispuestas en forma simétrica a ambos lados del centro de la sarcómera y es esta disposición la que crea las áreas claras en la zona seudo-H. La línea M es el sitio de inversión de la polaridad de las moléculas de miosina en cada filamento grueso. En estos puntos hay conexiones cruzadas más ligeras que mantienen los filamentos gruesos con la disposición adecuada. Cada filamento grueso contiene varios cientos de moléculas de miosina.

Los filamentos delgados son polímeros compuestos por dos cadenas de actina que forman una doble hélice larga. Las moléculas de tropomiosina son filamentos largos situados en la hendidura entre las dos cadenas de actina (fig. 5-3). Cada filamento delgado contiene 300 a 400 moléculas de actina y 40 a 60 moléculas de tropomiosina. Las moléculas de troponina son pequeñas unidades globulares situadas a intervalos a lo largo de las moléculas de tropomiosina. Cada una de las tres subunidades de la troponina tiene una función única: la troponina T une los elementos de la troponina con la tropomiosina; la troponina I inhibe la interacción de la miosina con la actina, y la troponina C contiene los sitios de unión para el Ca^{2+} que ayuda a iniciar la contracción.

Algunas proteínas estructurales adicionales que son importantes para la función del músculo estriado incluyen **actinina**, **titina** y **desmina**. La actinina se une con las líneas Z. La titina, la proteína más grande conocida (con peso molecular cercano a 3 000 000 Da), conecta las líneas Z con las líneas M y proporciona un andamiaje para la sarcómera. Contiene dos tipos de dominios plegados que brindan elasticidad al músculo. Primero, cuando el músculo se estira existe relativamente poca resistencia conforme el dominio se despliega, pero con el estiramiento adicional hay un aumento rápido en la resistencia que protege la estructura de la sarcómera. La desmina agrega estructura a las líneas Z, en parte por la unión de las líneas Z a la membrana plasmática. Aunque estas proteínas son importantes en la estructura y función muscular, no son todas las que existen.

SISTEMA SARCOTUBULAR

Las fibrillas musculares están rodeadas por estructuras conformadas por membranas que aparecen en las micrografías electrónicas como vesículas y túbulos. Estas estructuras forman el **sistema sarcotubular**, que está formado por un **sistema T** y un **retículo sarcoplásmico**. El sistema T de túbulos transversales, que se continúa con el sarcolema de la fibra muscular, forma una rejilla perforada por las fibrillas musculares individuales (fig. 5-1). El espacio entre las dos capas del sistema T es una extensión del espacio extracelular. El retículo sarcoplásmico, que forma una cortina irregular alrededor de cada una de las fibrillas, tiene **cisternas terminales** grandes en contacto estrecho con el sistema T en las uniones entre las bandas A e I. En estos puntos de contacto, la disposición del sistema T central con una cisterna del retículo sarcoplásmico a cada lado condujo al uso del término **tríadas** para describir el sistema. El sistema T, que se continúa con el sarcolema, proporciona un trayecto para la transmisión rápida del potencial de acción desde la membrana celular a todas las fibrillas en el músculo. El retículo sarcoplásmico es una reserva importante de calcio y también participa en el metabolismo muscular.

COMPLEJO DISTROFINA-GLUCOPROTEÍNA

La molécula grande **distrofina** (peso molecular 427 000 Da) forma un cilindro que conecta los filamentos de actina delgados con la proteína transmembrana **distroglucano** β en el sarcolema mediante proteínas más pequeñas en el citoplasma, las **sintropinas**. El distroglucano β se conecta con la **merosina** (merosina se refiere a las lamininas que contienen la subunidad α2 en su composición trimérica) en la matriz extracelular mediante el **distroglucano** α (fig. 5-4). A su vez, los distroglucanos se relacionan con un complejo de cuatro glucoproteínas transmembrana: **sarcoglucanos** α, β, γ y δ. Este **complejo distrofina-glucoproteína** agrega fuerza al músculo al proporcionar un andamiaje para las fibrillas y conectarlas con el medio extracelular. La interrupción de la estructura tan bien organizada origina varias alteraciones distintas, o distrofias musculares (recuadro clínico 5-1).

FENÓMENOS ELÉCTRICOS Y FLUJO IÓNICO

CARACTERÍSTICAS ELÉCTRICAS DEL MÚSCULO ESTRIADO

Los fenómenos eléctricos en el músculo estriado y los flujos iónicos que los producen comparten distintas similitudes con los del nervio, con diferencias cuantitativas en tiempo y magnitud. El potencial de membrana en reposo del músculo estriado es cercano a −90 mV. El potencial de acción dura 2 a 4 ms y se conduce a lo largo de la fibra muscular a unos 5 m/s. El periodo refractario absoluto dura 1 a 3 ms y las pospolarizaciones, con sus cambios relacionados en el umbral a la estimulación eléctrica, son relativamente prolongados. El inicio de los impulsos en la unión mioneural se describe en el capítulo siguiente.

DISTRIBUCIÓN Y FLUJOS IÓNICOS

La distribución de iones a través de la membrana de la fibra muscular es similar a la que ocurre por la membrana de la célula nerviosa. Los valores aproximados de los diversos iones y sus potenciales de equilibrio se muestran en el cuadro 5-1. Como en los nervios, la despolarización es sobre todo una manifestación de la entrada de Na^+, y la repolarización es principalmente una manifestación de la salida de K^+.

RESPUESTAS CONTRÁCTILES

Es importante distinguir entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo estriado. Aunque lo normal es que una

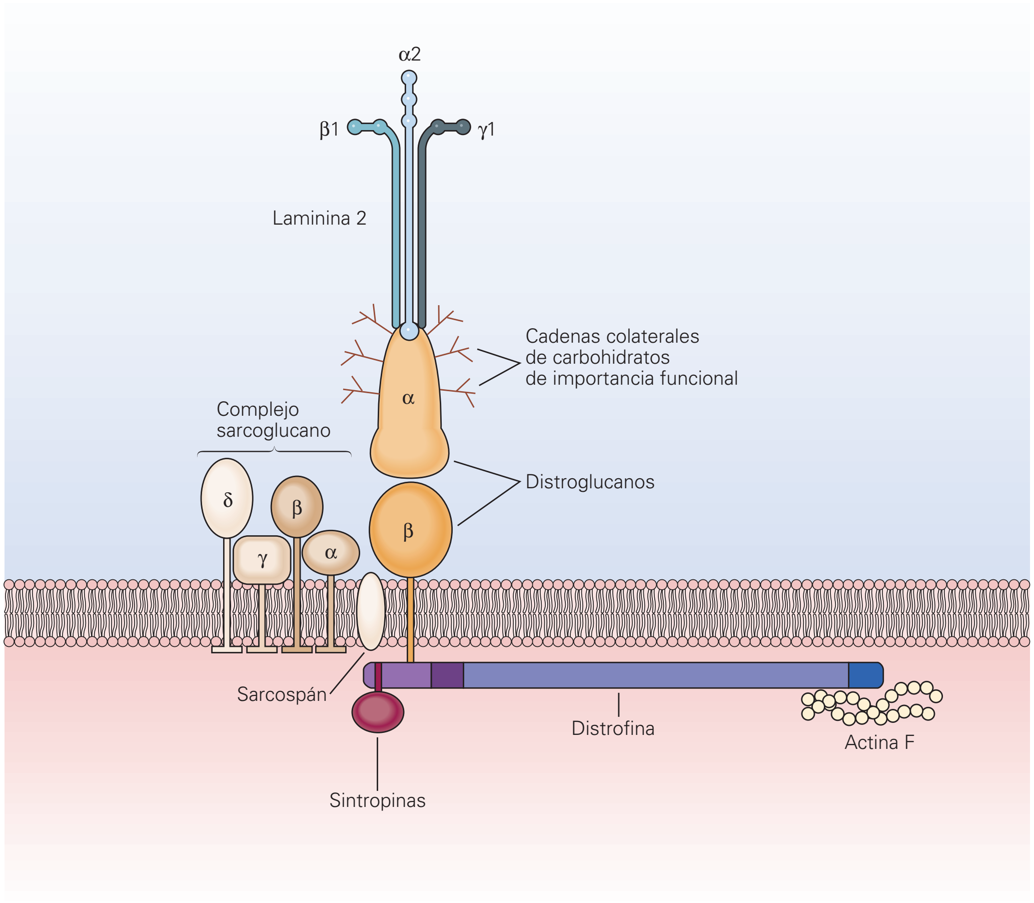


FIGURA 5-4 **Complejo distrofina-glucoproteína.** La distrofina conecta la actina F con los dos componentes del complejo distroglucano (DG), distroglucano α y β, y éstos a su vez se conectan con la subunidad merosina de la laminina 211 en la matriz extracelular. El complejo de sarcoglucano de cuatro glucoproteínas (sarcoglucano α, β, γ y δ), sarcospán y sintropinas se relacionan con el complejo distroglucano. Hay trastornos musculares relacionados con la pérdida, anormalidades (o ambas) de sarcoglucanos y merosina. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

respuesta no ocurra sin la otra, sus bases y características fisiológicas son diferentes. La despolarización de la fibra muscular comienza en la placa terminal motora, la estructura especializada bajo la terminación del nervio motor. El potencial de acción se transmite a lo largo de la fibra muscular e inicia la respuesta contráctil.

LA SACUDIDA MUSCULAR

Un solo potencial de acción causa una contracción breve seguida de una relajación. Esta respuesta se llama **sacudida muscular**. En la figura 5-5, el potencial de acción y la sacudida se grafican en la misma escala de tiempo. La sacudida inicia unos 2 ms después del inicio de la despolarización de la membrana, antes que se complete la repolarización. La duración de la sacudida varía con el tipo de músculo que se somete a prueba. Las fibras musculares “rápidas”, sobre todo las que participan en el movimiento fino, rápido y preciso, tienen sacudidas que duran tan sólo 7.5 ms. Las fibras musculares “lentas”, en especial las implicadas en movimientos fuertes, gruesos y sostenidos, tienen sacudidas con duración de hasta 100 ms.

BASE MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN

El proceso por el cual se produce la contracción muscular es el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos. Nótese que el acortamiento no se debe a cambios en la longitud real de los filamentos gruesos o delgados, sino al aumento en la superposición de los mismos dentro de la célula muscular. La anchura de las bandas A es constante, mientras que las líneas Z se aproximan entre sí cuando el músculo se contrae y se apartan cuando se relaja (fig. 5-3).

El deslizamiento durante la contracción muscular ocurre cuando las cabezas de miosina se unen con firmeza a la actina, se flexionan en la unión de la cabeza con el cuello y luego se desprenden. Este “golpe de poder” depende de la hidrólisis simultánea de ATP. Las moléculas de miosina II son dímeros que tienen dos cabezas, pero sólo una se une con la actina en cualquier momento determinado. La figura 5-6 muestra la secuencia probable de fenómenos del golpe de poder. En el músculo en reposo, la troponina I se une con la actina y la tropomiosina, y cubre los sitios en los que las cabezas de miosina interactúan con la actina. También en reposo, la cabeza de miosina contiene ADP unido con fuerza. Después de un potencial de acción, aumenta el Ca^{2+} citosólico y el Ca^{2+} libre se une con la troponina C. Esta unión

RECUADRO CLÍNICO 5-1

Miopatías

Distrofias musculares

El término **distrofia muscular** se aplica a las enfermedades que causan debilidad progresiva del músculo estriado. Se han descrito cerca de 50 enfermedades de estas, algunas de las cuales afectan al músculo cardiaco además del esquelético. Estos trastornos van desde leves a graves y al final algunos causan la muerte. Las causas son múltiples, pero la principal son las mutaciones en los genes para los diversos componentes del complejo distrofina-glucoproteína. El gen de la distrofina es uno de los más grandes del cuerpo y existen mutaciones en muchos sitios distintos dentro de éste. La **distrofia muscular de Duchenne** es una forma grave de distrofia en la que hay ausencia de la proteína distrofina en el músculo. Está ligada a X y casi siempre es mortal para los 30 años de edad. En una forma más leve de la enfermedad, la **distrofia muscular de Becker**, existe distrofina, pero está alterada o en menor cantidad. Las distrofias musculares del cinturón de las extremidades de varios tipos se relacionan con mutaciones de genes que codifican los sarcoglucanos u otros componentes del complejo distrofina-glucoproteína.

Miopatías metabólicas

Las mutaciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas hasta CO_2 y agua en el músculo y de la producción de ATP causan **miopatías metabólicas** (p. ej., síndrome de McArdle). Todas las miopatías metabólicas se manifiestan por intolerancia al ejercicio y la posibilidad de degradación muscular debida a la acumulación de metabolitos tóxicos.

Miopatías de canales iónicos

En las diversas formas de **miotonía** clínica, la relajación muscular después de la contracción voluntaria es prolongada. Las bases moleculares de las miotonías radican en la disfunción de los canales que producen el potencial de acción. La distrofia miotónica se debe a una mutación autosómica dominante que conduce a la expresión excesiva de un conducto de K^+ (aunque la mutación *no* está en el conducto de K^+). Diversas miotonías se relacionan con mutaciones en los conductos de Na^+ (p. ej., parálisis periódica hiperpotasiémica, paramiotonía congénita o miotonía congénita por el conducto de Na^+) o en los conductos de Cl^- (p. ej., miotonía congénita dominante o recesiva).

La hipertermia maligna es otra enfermedad relacionada con disfunción de los conductos iónicos musculares. Los pacientes con hipertermia maligna pueden responder a los anestésicos generales como halotano con rigidez muscular y aumento rápido de la temperatura corporal. El origen de esta enfermedad se rastreó hasta una mutación en el receptor de rianodina (RyR), el conducto de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. La mutación produce un mecanismo de retroalimentación ineficiente para detener la liberación de Ca^{2+} después de la estimulación del RyR y por tanto, aumenta la contractilidad y la generación de calor.

CUADRO 5-1 Distribución de los iones en equilibrio en los compartimientos intracelular y extracelular del músculo estriado de los mamíferos, y los potenciales de equilibrio de estos iones

	Concentración (mmol/L)		
Ion[a]	**Líquido intracelular**	**Líquido extracelular**	**Potencial de equilibrio (mV)**
Na^+	12	145	+65
K^+	155	4	–95
H^+	13×10^{-5}	3.8×10^{-5}	–32
Cl^-	3.8	120	–90
HCO_3^-	8	27	–32
A^-	155	0	…
Potencial de membrana = –90 mV			

[a] A^- representa aniones orgánicos. El valor de Cl^- intracelular se calcula a partir del potencial de membrana con la ecuación de Nernst.

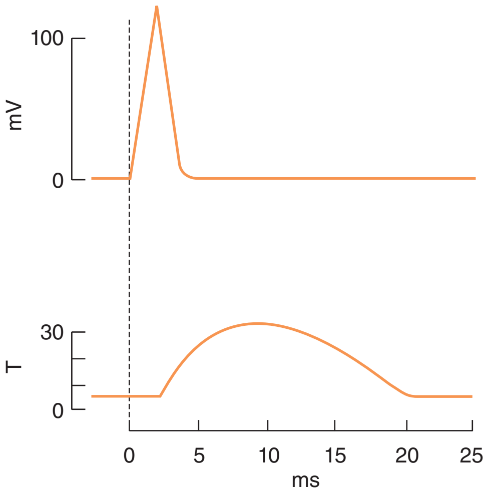


FIGURA 5-5 Respuestas eléctrica y mecánica de una fibra muscular esquelética de mamífero ante un estímulo máximo único. La respuesta eléctrica (cambio en el potencial, mV) y la respuesta mecánica (T, tensión en unidades arbitrarias) se grafican en la misma línea de las abscisas (tiempo). La respuesta mecánica es relativamente larga en comparación con la respuesta eléctrica que inicia la contracción.

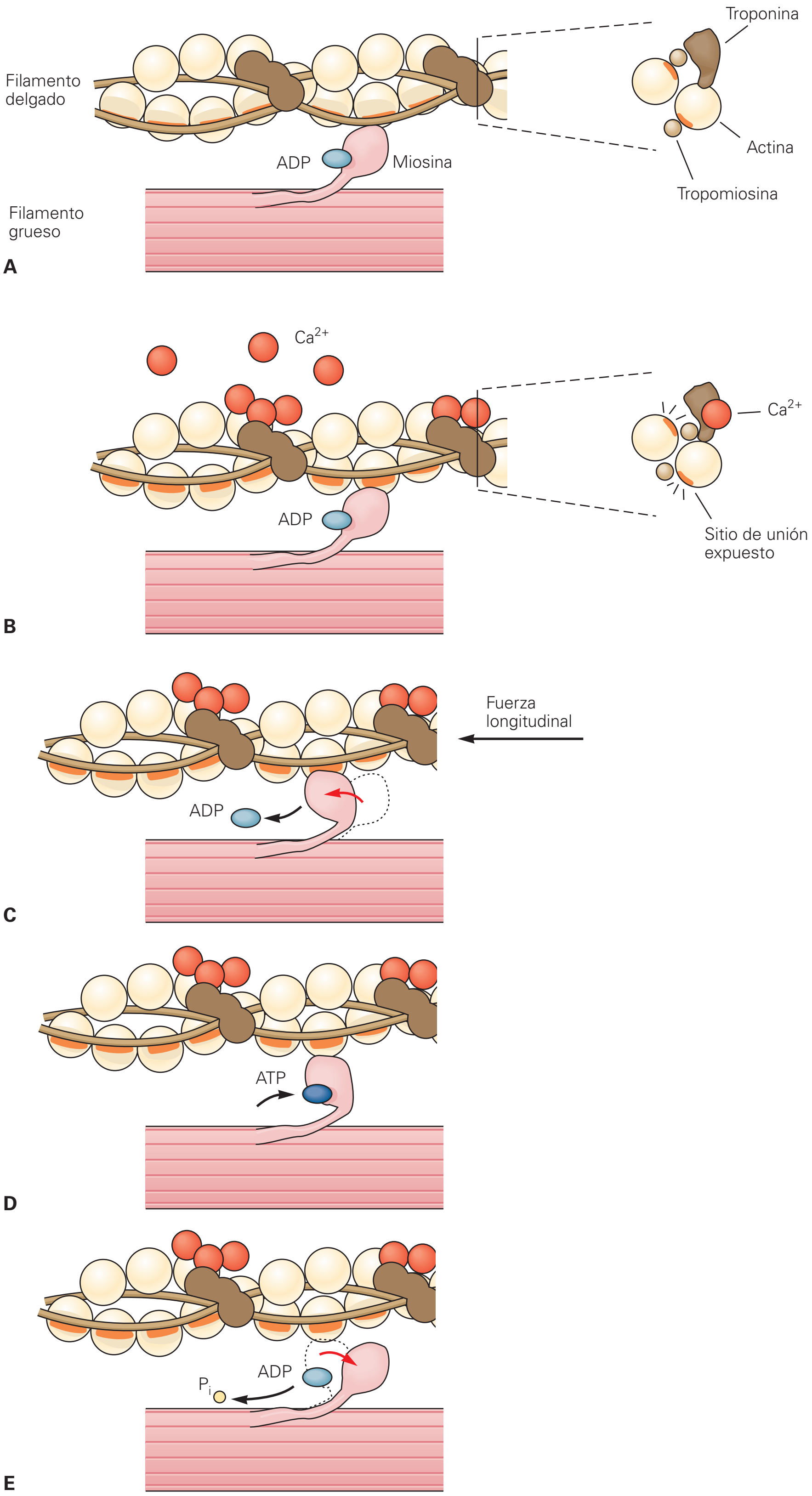

Filamento delgado
Troponina
ADP
Miosina
Actina
Tropomiosina
Filamento grueso
A
Ca^{2+}
Ca^{2+}
ADP
Sitio de unión expuesto
B
Fuerza longitudinal
ADP
C
ATP
D
P_i
ADP
E

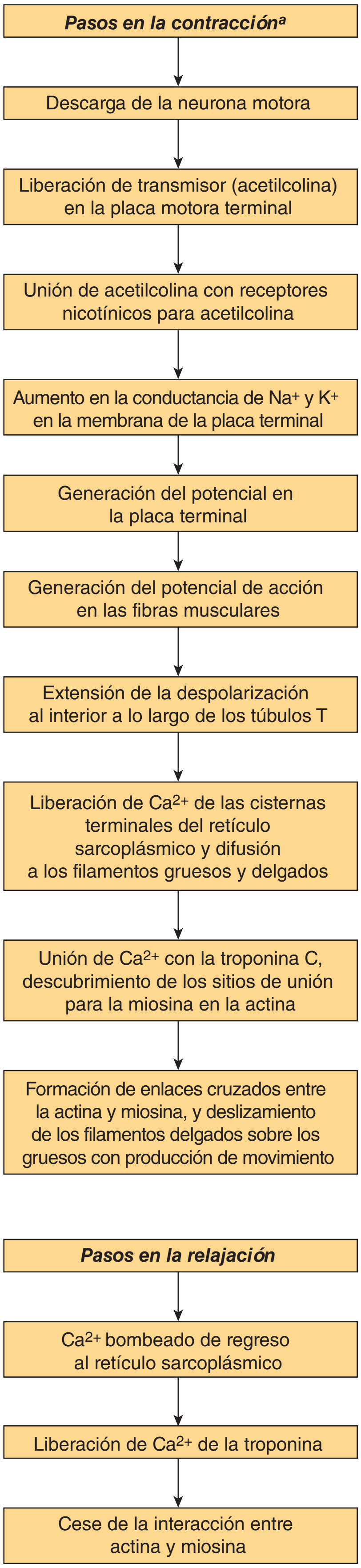
FIGURA 5-6 **Golpe de poder de la miosina en el músculo estriado. A)** En reposo, las cabezas de miosina están unidas al difosfato de adenosina y se dice que está en posición "erguida" con respecto al filamento delgado, que no tiene Ca^{2+} unido con el complejo troponina-tropomiosina. **B)** El Ca^{2+} unido al complejo troponina-tropomiosina indujo un cambio en la conformación del filamento delgado que permite que las cabezas de miosina formen puentes cruzados con la actina del filamento delgado. **C)** Las cabezas de miosina giran, mueven la actina unida y acortan la fibra muscular, lo que constituye el golpe de poder. **D)** Al final del golpe de poder, el ATP se une con un nuevo sitio expuesto e induce la separación del filamento de actina. **E)** El ATP se hidroliza en ADP y fosfato inorgánico (P_i), y esta energía química se usa para "erguir de nuevo" la cabeza de miosina. (Modificada a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

induce el debilitamiento de la interacción de troponina I con la actina y expone el sitio de unión de la actina para la miosina a fin de permitir la formación de puentes cruzados de miosina-actina. Cuando se forma el puente cruzado se libera ADP, lo que induce un cambio en la conformación de la cabeza de miosina que mueve el filamento delgado sobre el filamento grueso y comprende el "golpe de poder" del puente cruzado. El ATP se une rápidamente con el sitio libre en la miosina, lo que hace que la cabeza de miosina se desprenda del filamento delgado. El ATP se hidroliza y se libera fosfato inorgánico (P_i), lo que produce el "re-levantamiento" de la cabeza de miosina y esto completa el ciclo. Siempre que el Ca^{2+} permanezca elevado y se disponga de ATP suficiente, este ciclo se repite. Muchas cabezas de miosina realizan el ciclo casi al mismo tiempo y los ciclos se repiten, lo que produce la contracción muscular macroscópica. Cada golpe de poder acorta la sarcómera unos 10 nm. Cada filamento grueso tiene cerca de 500 cabezas de miosina, y cada cabeza realiza cerca de cinco ciclos por segundo durante una contracción rápida.

El proceso por el que la despolarización de la fibra muscular inicia la contracción se llama **acoplamiento excitación-contracción**. El potencial de acción se transmite a todas las fibrillas de la fibra mediante el sistema T (fig. 5-7). Esto desencadena la liberación de Ca^{2+} de las cisternas terminales, los sacos laterales del retículo sarcoplásmico próximos al sistema T. La despolarización de la membrana del túbulo T activa el retículo sarcoplásmico mediante los **receptores de dihidropiridina (DHPR)**, nombrados así por el fármaco dihidropiridina, que los bloquea (fig. 5-8). Los DHPR son conductos de Ca^{2+} activados por voltaje situados en la membrana del túbulo T. En el músculo cardiaco, la entrada de Ca^{2+} a través de estos conductos inicia la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (liberación de calcio inducida por calcio) mediante la activación del **receptor de rianodina (RyR)**. El RyR se llama así por el alcaloide vegetal rianodina que se utilizó en su descubrimiento. Es un canal de Ca^{2+} activado por ligando y el calcio es su ligando natural. En el músculo estriado, no es necesaria la entrada de Ca^{2+} desde el líquido extracelular (ECF) por esta vía para que se libere el calcio. En lugar de eso, el DHPR que sirve como sensor de voltaje desbloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico cercano mediante la interacción física con el RyR. El Ca^{2+} liberado aumenta rápidamente mediante la liberación de calcio inducida por calcio. El Ca^{2+} disminuye en la célula muscular por acción de la bomba Ca^{2+} ATP-asa sarcoplásmica o del retículo endoplásmico (SERCA). La bomba SERCA utiliza energía de la hidrólisis del ATP para eliminar Ca^{2+} del citosol y regresarlo a las cisternas terminales, donde se almacena hasta que lo libera el potencial de acción siguiente. Una vez que la concentración de Ca^{2+} fuera del retículo ha disminuido lo suficiente, cesa la interacción química entre la miosina y la actina, y el músculo se relaja. Nótese que el ATP aporta la energía tanto para la contracción (en la cabeza de miosina) como para la relajación (a través de la SERCA). Si se inhibe el transporte de Ca^{2+} al retículo, no se produce la relajación aunque no haya más potenciales de acción; la contracción sostenida resultante se llama **contractura**.

TIPOS DE CONTRACCIÓN

La contracción muscular implica acortamiento de los elementos contráctiles, pero como los músculos tienen elementos elásticos y viscosos en serie con el mecanismo contráctil, es posible que la


Pasos en la contracción[a]
Descarga de la neurona motora
Liberación de transmisor (acetilcolina) en la placa motora terminal
Unión de acetilcolina con receptores nicotínicos para acetilcolina
Aumento en la conductancia de Na+ y K+ en la membrana de la placa terminal
Generación del potencial en la placa terminal
Generación del potencial de acción en las fibras musculares
Extensión de la despolarización al interior a lo largo de los túbulos T
Liberación de Ca2+ de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y difusión a los filamentos gruesos y delgados
Unión de Ca2+ con la troponina C, descubrimiento de los sitios de unión para la miosina en la actina
Formación de enlaces cruzados entre la actina y miosina, y deslizamiento de los filamentos delgados sobre los gruesos con producción de movimiento
Pasos en la relajación
Ca2+ bombeado de regreso al retículo sarcoplásmico
Liberación de Ca2+ de la troponina
Cese de la interacción entre actina y miosina

[a] Los pasos 1-6 de la contracción se describen en el capítulo 4.

FIGURA 5-7 Flujo de información que conduce a la contracción muscular.

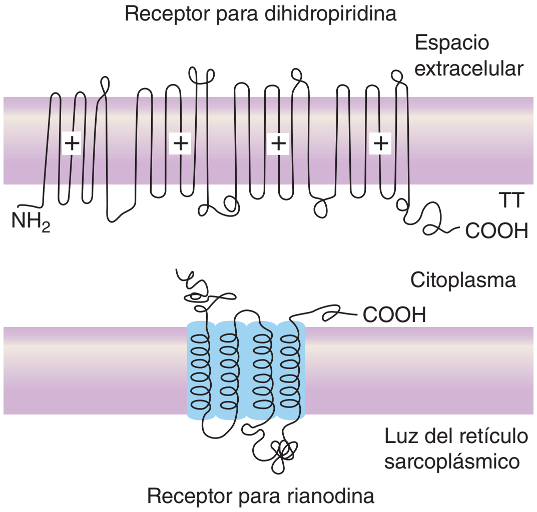


FIGURA 5-8 **Relación del túbulo T (TT) con el retículo sarcoplásmico en el transporte de Ca^{2+}.** En el músculo estriado, el receptor para dihidropiridina activado por voltaje en el túbulo T inicia la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SR) a través del receptor para rianodina (RyR). Cuando se percibe un cambio en el voltaje se produce una interacción física entre el receptor de dihidropiridina (DHPR) unido al sarcolema y el RyR unido al retículo sarcoplásmico. Esta interacción activa al RyR y permite la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

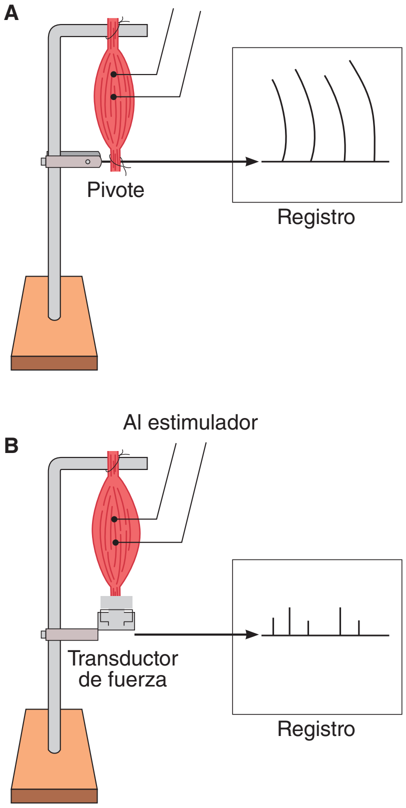


FIGURA 5-9 **A)** Preparación muscular dispuesta para el registro de contracciones isotónicas. **B)** Preparación dispuesta para el registro de contracciones isométricas. En **A**, el músculo se fija a una palanca de registro que se balancea sobre un pivote. En **B** se une a un transductor electrónico que mide la fuerza generada sin permitir que el músculo se acorte.

contracción ocurra sin un descenso apreciable en la longitud del músculo completo (fig. 5-9). Esta contracción se llama **isométrica** ("igual medida" o longitud). La contracción contra una carga constante con disminución de la longitud muscular es **isotónica** ("misma tensión"). Nótese que como el trabajo es producto de la fuerza multiplicada por la distancia, las contracciones isotónicas ejercen un trabajo, pero no las isométricas. En otras situaciones, el músculo puede realizar un trabajo negativo mientras se alarga contra un peso constante.

SUMA DE CONTRACCIONES

La respuesta eléctrica de una fibra muscular a la estimulación repetida es como la del nervio. La fibra es refractaria a los estímulos eléctricos sólo durante la fase ascendente y parte de la fase descendente del potencial en espiga. En ese momento, la contracción iniciada por el primer estímulo apenas empieza. Sin embargo, como el mecanismo de contracción no tiene un periodo refractario, la estimulación repetida antes que ocurra la relajación produce activación adicional de los elementos contráctiles y una respuesta que se agrega a la contracción ya presente. Este fenómeno se conoce como **suma de contracciones**. La tensión desarrollada durante la suma es mucho mayor que la producida durante la sacudida muscular individual. Con la estimulación repetida rápida, la activación del mecanismo contráctil se produce en repetidas ocasiones antes de que haya cualquier relajación, y las respuestas individuales se fusionan en una contracción continua. Esta respuesta se llama **tetania (contracción tetánica)**. Es una **tetania completa** cuando no hay relajación entre los estímulos, y una **tetania incompleta** cuando existen periodos de relajación incompleta entre los estímulos sumados. Durante la tetania completa, la tensión desarrollada es cuatro veces mayor a la producida por las contracciones con una sacudida individual. La figura 5-10 muestra el desarrollo de tetania incompleta y completa como respuesta a los estímulos de frecuencia creciente.

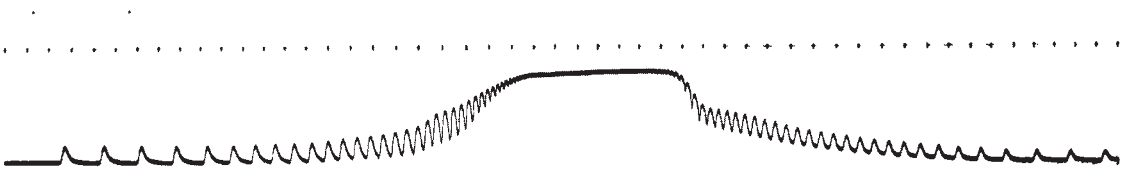


FIGURA 5-10 **Tetania.** Tensión isométrica de una fibra muscular aislada durante la estimulación continua con frecuencia creciente y decreciente. Los puntos en la parte superior están a intervalos de 0.2 s. Nótese el desarrollo de la tetania incompleta y luego la tetania completa conforme aumenta la estimulación, y el regreso de la tetania incompleta, luego la respuesta completa conforme disminuye la frecuencia de la estimulación.

La frecuencia de estimulación en la que ocurre la suma de contracciones depende de la duración de la sacudida del músculo particular que se estudia. Por ejemplo, si la duración de la sacudida es de 10 ms, las frecuencias menores a 1/10 ms (100/s) causan respuestas discretas interrumpidas por relajación completa; las frecuencias mayores de 100/s producen la adición.

RELACIÓN ENTRE LONGITUD MUSCULAR, TENSIÓN MUSCULAR Y VELOCIDAD DE CONTRACCIÓN

Tanto la tensión que desarrolla el músculo cuando se estimula para producir una contracción isométrica (la **tensión total**) como la **tensión pasiva** ejercida por el músculo no estimulado varían con la longitud de la fibra muscular. Esta relación puede estudiarse en una preparación de músculo estriado completo, como se muestra en la figura 5-9. La longitud del músculo se puede variar si se cambia la distancia entre sus dos puntos de fijación. En cada longitud se mide la tensión pasiva, luego se aplica un estímulo eléctrico al músculo y se mide la tensión total. La diferencia entre los dos valores en cualquier longitud es la cantidad de tensión que se genera en realidad con el proceso contráctil, la **tensión activa**. La figura 5-11 muestra los registros obtenidos al graficar la tensión pasiva y la tensión total contra la longitud muscular. Se obtienen curvas similares cuando se estudian fibras musculares aisladas. La longitud del músculo con la cual se alcanza la tensión activa máxima se llama **longitud de reposo**. El término proviene de experimentos que demostraron que la longitud de muchos de los músculos del cuerpo en reposo es la longitud a la cual desarrollan la tensión máxima.

La relación observada entre longitud y tensión en el músculo estriado se explica por el mecanismo de deslizamiento de los filamentos de la contracción muscular. Cuando la fibra muscular se contrae en forma isométrica, la tensión desarrollada es proporcional al número de puentes cruzados entre las moléculas de actina y miosina. Cuando se estira el músculo, la superposición entre la actina y la miosina se reduce, por lo que también disminuye el número de enlaces cruzados. Por el contrario, cuando el músculo es mucho más corto que su longitud de reposo, la distancia que los filamentos delgados pueden moverse es reducida.

La velocidad de la contracción muscular varía en forma inversa a la carga del músculo. En una carga determinada, la velocidad es máxima en la longitud de reposo y disminuye si el músculo es más corto o más largo que esta longitud.

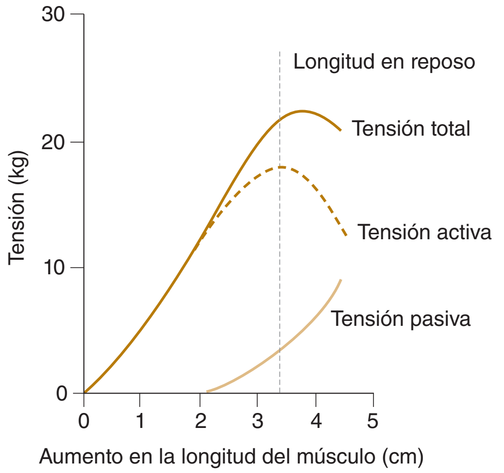


FIGURA 5-11 Relación longitud-tensión para el músculo tríceps humano. La curva de tensión pasiva mide la tensión ejercida por este músculo estriado en cada longitud sin estimulación. La curva de tensión total representa la tensión desarrollada cuando el músculo se contrae en forma isométrica como respuesta a un estímulo máximo. La tensión activa es la diferencia entre ambas.

TIPOS DE FIBRAS

Aunque en general las fibras de músculo estriado se parecen entre sí, éste es un tejido heterogéneo formado por fibras que varían en cuanto a su actividad de ATPasa de miosina, velocidad contráctil y otras propiedades. Con frecuencia, los músculos se clasifican en dos tipos, “lentos” y “rápidos”. Estos músculos pueden contener una mezcla de tres tipos de fibras: tipo I (o SO por oxidación lenta [*slow-oxidative*]), tipo IIA (FOG, por oxidación y glucólisis rápida [*fast-oxidative-glycolytic*]) o tipo IIB (FG, por glucólisis rápida [*fast-glycolytic*]). El cuadro 5-2 resume algunas de las propiedades relacionadas con las fibras tipo I, IIA y IIB. Aunque este esquema de clasificación es válido para el músculo de muchas especies de mamíferos, existen variaciones significativas de las fibras dentro y entre los músculos. Por ejemplo, las fibras tipo I en un músculo determinado pueden ser más grandes que las fibras IIA de un músculo distinto del mismo animal. Muchas de las divergencias en las fibras que conforman los músculos derivan de diferencias en las proteínas que contienen. La mayoría de éstas está codificada por familias de múltiples genes. Se han caracterizado 10 **isoformas** diferentes de las cadenas pesadas de miosina (MHC). También hay isoformas de cada uno de los dos tipos de cadenas ligeras. Parece que sólo hay una forma de actina, pero múltiples isoformas de tropomiosina y de los tres componentes de la troponina.

FUENTES ENERGÉTICAS Y METABOLISMO

La contracción muscular requiere energía, y el músculo se ha llamado “una máquina para convertir energía química en trabajo mecánico”. La fuente inmediata de esta energía es el ATP, el cual se produce por el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

FOSFORILCREATINA

El ATP se sintetiza de nuevo a partir del ADP por la adición de un grupo fosfato. Parte de la energía de esta reacción endotérmica se obtiene del desdoblamiento de la glucosa a CO_2 y H_2O, pero en el músculo también existe otro compuesto de fosfato alto en energía que aporta esta energía por periodos cortos. Este compuesto es la **fosforilcreatina**, que se hidroliza en creatina y grupos fosfato, con la liberación de una cantidad considerable de energía (fig. 5-12). En reposo, parte del ATP de las mitocondrias transfiere su fosfato a la creatina, por lo que se acumula una reserva de fosforilcreatina. Durante el ejercicio,

CUADRO 5-2 Clasificación de los tipos de fibra en los músculos esqueléticos

	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Otros nombres	Oxidativa lenta (SO)	Oxidativa, glucolítica rápida (FOG)	Glucolítica rápida (FG)
Color	Rojo	Rojo	Blanco
Actividad de la ATPasa de miosina	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidad del retículo sarcoplásmico para bombear Ca^{2+}	Moderada	Alta	Alta
Diámetro	Pequeño	Grande	Grande
Capacidad glucolítica	Moderada	Alta	Alta
Capacidad oxidativa	Alta	Moderada	Baja
Tipo de unidad motora relacionada	Lenta (S)	Rápida resistente a la fatiga (FR)	Rápida fatigable (FF)
Potencial de membrana = −90 mV			

la fosforilcreatina se hidroliza en la unión entre las cabezas de miosina y la actina, lo que forma ATP a partir de ADP y permite que continúe la contracción.

DEGRADACIÓN DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

En reposo o durante el ejercicio ligero, los músculos utilizan lípidos en forma de ácidos grasos libres como fuente energética. Conforme aumenta la intensidad del ejercicio, los lípidos no pueden aportar la energía a la velocidad suficiente, por lo que el uso de carbohidratos se convierte en el componente principal en la mezcla de combustible muscular. Por tanto, durante el ejercicio, gran parte de la energía para sintetizar de nuevo fosforilcreatina y ATP proviene del desdoblamiento de glucosa a CO_2 y H_2O. La glucosa del torrente sanguíneo entra a las células, donde se degrada a piruvato mediante una serie de reacciones químicas. Otra fuente de glucosa intracelular, y por consiguiente de piruvato, es el glucógeno, el polímero de carbohidrato muy abundante en el hígado y el músculo estriado. En presencia de la cantidad adecuada de oxígeno, el piruvato entra al ciclo del ácido cítrico y se metaboliza hasta CO_2 y H_2O a través de este ciclo y la llamada vía enzimática respiratoria. Este proceso se conoce como **glucólisis aerobia**. El metabolismo de la glucosa o del glucógeno hasta CO_2 y H_2O forma grandes cantidades de ATP a partir de ADP. Si los suministros de oxígeno son insuficientes, el piruvato formado a partir de la glucosa no entra al ciclo del ácido carboxílico, sino que se reduce a lactato. Este proceso de **glucólisis anaerobia** permite la producción neta de cantidades mucho menores de enlaces de fosfato de alta energía, y no requiere la presencia de oxígeno. En la figura 5-13 se presenta una revisión breve de las diversas reacciones implicadas en el aporte de energía al músculo estriado.

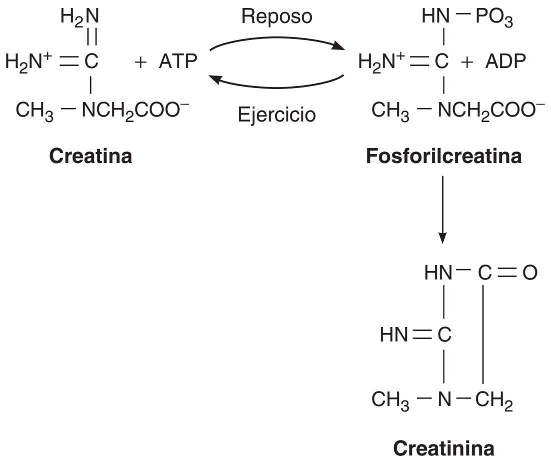


FIGURA 5-12 Ciclo de creatina, fosforilcreatina y creatinina en el músculo. Durante los periodos de gran actividad, el ciclo de la fosforilcreatina permite la liberación rápida de ATP para sostener la actividad muscular.

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + H_3PO_4 + 7.3\ kcal$$

$$\text{Fosforilcreatina} + ADP \rightleftarrows \text{Creatina} + ATP$$

$$\text{Glucosa} + 2\ ATP\ (\text{o glucógeno} + 1\ ATP) \xrightarrow{\text{Anaerobia}} 2\ \text{Ácido láctico} + 4\ ATP$$

$$\text{Glucosa} + 2\ ATP\ (\text{o glucógeno} + 1\ ATP) \xrightarrow{\text{Oxígeno}} 6\ CO_2 + 6\ H_2O + 40\ ATP$$

$$FFA \xrightarrow{\text{Oxígeno}} CO_2 + H_2O + ATP$$

FIGURA 5-13 Recambio del ATP en las células musculares. Energía liberada por la hidrólisis de 1 mol de ATP y las reacciones para la nueva síntesis de ATP. La cantidad de ATP formada por mol de ácido graso libre (FFA) oxidado es grande, pero varía según el tamaño del FFA. Por ejemplo, la oxidación completa de 1 mol de ácido palmítico genera 140 mol de ATP.

EL MECANISMO DE DEUDA DE OXÍGENO

Durante el ejercicio, los vasos sanguíneos del músculo se dilatan y el flujo sanguíneo aumenta para intensificar el suministro de oxígeno disponible. Hasta cierto punto, el aumento en el consumo de oxígeno es proporcional a la energía gastada y todas las necesidades energéticas se cubren con procesos aerobios. Sin embargo, cuando el esfuerzo muscular es muy grande, la resíntesis aerobia para recuperar las reservas energéticas no puede mantener el ritmo de su utilización. En estas condiciones, todavía se usa la fosforilcreatina para resintetizar de nuevo ATP. Además, parte de la síntesis de ATP se realiza con la energía liberada por el desdoblamiento anaerobio de glucosa a lactato. El uso de la vía anaerobia se autolimita porque a pesar de la rápida difusión del lactato al torrente sanguíneo, se acumula lo suficiente en los músculos para que al final se rebase la capacidad de los amortiguadores del tejido y se produzca un descenso del pH que inhibe las enzimas. No obstante, por periodos cortos, la presencia de una vía anaerobia para el desdoblamiento de la glucosa permite un esfuerzo muscular de mucho mayor magnitud a la que sería posible sin ésta. Por ejemplo, en una carrera de 100 metros que tarda 10 segundos, 85% de la energía consumida se obtiene por vía anaerobia; en una carrera de 3.2 km que tarda 10 minutos, 20% de la energía se obtiene por un proceso anaerobio, y en una carrera de distancia larga que tarda 60 minutos, sólo 5% de la energía proviene del metabolismo anaerobio.

Después que termina un periodo de esfuerzo, se consume oxígeno adicional para eliminar el exceso de lactato, reponer las reservas de ATP y fosforilcreatina y restituir las pequeñas cantidades de oxígeno que se liberaron de la mioglobina. La cantidad de oxígeno adicional consumido es proporcional al grado en que las demandas energéticas durante el esfuerzo rebasaron la capacidad para la síntesis aerobia de reservas energéticas; es decir, la magnitud a la cual se presentó una **deuda de oxígeno**. Esta deuda se mide en forma experimental mediante la cuantificación del consumo de O_2 después del ejercicio hasta que se llega a un consumo basal constante, luego se resta el consumo basal del total. La cantidad de esta deuda puede ser seis veces el consumo basal de oxígeno, lo cual indica que el sujeto es capaz de realizar un esfuerzo seis veces mayor del que habría sido posible sin dicha deuda.

RIGIDEZ MUSCULAR

Cuando las fibras musculares agotan por completo el ATP y la fosforilcreatina, desarrollan un estado de rigidez llamado **rigidez muscular**. Cuando esto ocurre después de la muerte, la condición se denomina rigidez cadavérica. En la rigidez, casi todas las cabezas de miosina se unen con la actina, pero en forma anormal, fija y resistente.

PRODUCCIÓN DE CALOR EN EL MÚSCULO

Desde el punto de vista termodinámico, la energía suministrada al músculo debe ser igual al gasto energético. El gasto energético se muestra en el trabajo muscular, en los enlaces de fosfato de alta energía formados para uso posterior, y en calor. La eficiencia mecánica general del músculo estriado (trabajo realizado/gasto energético total) varía hasta 50% cuando se levanta un peso durante la contracción isotónica y es de 0% en la contracción isométrica. El almacenamiento de energía en los enlaces de fosfato es un factor menor. Por consiguiente, la producción de calor es considerable. El calor que se produce en el músculo puede medirse de manera exacta con pilas termoeléctricas adecuadas.

El **calor de reposo**, calor que se emite en estado de reposo, es la manifestación externa de procesos metabólicos basales. El calor producido en exceso al de reposo durante la contracción se denomina **calor inicial**. Está constituido por el **calor de activación**, el calor que el músculo produce siempre que se contrae, y el **calor de acortamiento**, que es proporcional a la distancia que el músculo se acorta. Parece que el calor de acortamiento se debe a algún cambio en la estructura del músculo durante el acortamiento.

Después de la contracción, la producción de calor por arriba del calor de reposo continúa hasta por 30 minutos. Este **calor de recuperación** es el que se libera por procesos metabólicos que regresan al músculo a su estado previo a la contracción. El calor de recuperación del músculo es casi igual al calor inicial; o sea, el calor producido durante la recuperación es igual al producido durante la contracción.

Si un músculo que se contrajo en forma isotónica regresa a su longitud original, se produce calor adicional al calor de recuperación (**calor de relajación**). Debe realizarse un trabajo externo en el músculo para regresarlo a su longitud previa, y el calor de relajación es una manifestación de este trabajo.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO ESTRIADO EN EL ORGANISMO INTACTO

EFECTOS DE LA DESNERVACIÓN

En el animal o ser humano intactos, el músculo estriado saludable no se contrae, excepto como respuesta a la estimulación de su nervio motor. La destrucción de este nervio causa atrofia muscular; también produce excitabilidad anormal del músculo y aumenta su sensibilidad a la acetilcolina circulante (hipersensibilidad por desnervación, cap. 6). Aparecen contracciones finas e irregulares de las fibras individuales (**fibrilaciones**). Este es el cuadro básico de una **lesión de neurona motora inferior**. Si el nervio motor se regenera, las fibrilaciones desaparecen. Por lo general, las contracciones no son visibles a simple vista y no deben confundirse con las **fasciculaciones**, que son contracciones espasmódicas visibles de grupos de fibras musculares que ocurren como resultado de la descarga patológica de las neuronas motoras espinales.

LA UNIDAD MOTORA

Como los axones de las neuronas motoras espinales que inervan al músculo estriado se ramifican para llegar a varias fibras musculares, la cantidad más pequeña de músculo que puede contraerse como respuesta a la excitación de una sola neurona motora no es una fibra muscular, sino todas las fibras inervadas por la neurona. Cada neurona motora individual y las fibras musculares a las que inerva constituyen una **unidad motora**. El número de fibras musculares en una unidad motora es variable. En músculos como los de la mano y los encargados del movimiento del ojo (es decir, músculos que realizan movimiento fino, graduado y preciso), cada unidad motora inerva muy pocas (entre tres y seis) fibras musculares. Por otro lado, puede haber hasta 600 fibras musculares por unidad motora en los músculos de la pierna humana. El grupo de fibras musculares que contribuye a una unidad motora puede estar entremezclado en un músculo. Esto significa que aunque se contraen como unidad, no siempre son fibras "vecinas" dentro del músculo.

Cada neurona motora espinal inerva sólo un tipo de fibra muscular, por lo que las fibras musculares de una unidad motora son del mismo tipo. Con base en el tipo de fibra muscular que inerva y por tanto, con base en la duración de su contracción de sacudida, las unidades motoras se dividen en unidades S (lentas), FR (rápidas y resistentes a la fatiga) y FF (rápidas y susceptibles a la fatiga). Resulta interesante que también existe una gradación de inervación de estas fibras, las fibras S tienden a tener un índice de inervación bajo (o sea, unidades pequeñas) y las fibras FF tienden a tener un índice de inervación alto (o sea, unidades grandes). El reclutamiento de unidades motoras durante la contracción muscular no es aleatorio, sino que sigue un esquema general, el **principio del tamaño**. En general, una acción muscular específica se desarrolla primero por la incorporación de unidades motoras S que se contraen despacio para producir una contracción controlada. Después se incluyen las unidades motoras FR, lo que produce una respuesta más potente en un tiempo corto. Al final se incorporan las unidades FF para las tareas más demandantes. Por ejemplo, en los músculos de la pierna las unidades pequeñas y lentas se reclutan primero para ponerse de pie. Conforme se inicia el movimiento de la marcha, aumenta la incorporación de unidades FR. Cuando este movimiento se convierte en carrera o salto, se agregan las unidades FF. Por supuesto que el reclutamiento de fibras se superpone, pero en general se cumple con este principio.

Las diferencias entre los tipos de unidades musculares no son inherentes a la actividad, sino que están determinadas, entre otras cosas, a ella. Cuando se corta el nervio de un músculo lento y el nervio de un músculo rápido se une al extremo seccionado, el nervio rápido crece e inerva al músculo que antes era lento. El resultado es que el músculo se vuelve rápido, se producen los cambios correspondientes en sus isoformas de proteínas musculares y en la actividad de la ATPasa de miosina. Este cambio se debe a variaciones en el patrón de actividad del músculo; en experimentos de estimulación pueden inducirse cambios en la expresión de los genes MHC, y por consiguiente en las isoformas MHC, con variaciones en el patrón de la actividad eléctrica empleada para estimular al músculo. Lo que ocurre con más frecuencia es que las fibras musculares se alteren por la modificación en la actividad iniciada con el ejercicio (o la falta del mismo). El aumento de la actividad produce hipertrofia de las células musculares, lo cual permite aumentar la fuerza contráctil. Las fibras de tipo IIA y IIB son las más susceptibles a estos cambios. Otra opción es que la inactividad produzca atrofia de células musculares y pérdida de la fuerza contráctil. Las fibras tipo I, es decir, las que se usan más a menudo, son las más susceptibles a estos cambios.

ELECTROMIOGRAFÍA

La activación de las unidades motoras puede estudiarse mediante electromiografía, el proceso de registrar la actividad eléctrica del músculo en un osciloscopio. Esto puede hacerse en humanos no anestesiados con pequeños discos metálicos sobre la piel que cubre al músculo, los cuales actúan como electrodos de captación, o con electrodos de aguja hipodérmica. El registro obtenido con estos electrodos es el **electromiograma (EMG)**. Con los electrodos de aguja, casi siempre es posible captar la actividad de fibras musculares individuales. El EMG medido capta la diferencia de potencial entre los dos electrodos, la cual se altera con la activación de los músculos que están entre los electrodos. La figura 5-14 muestra un EMG típico.

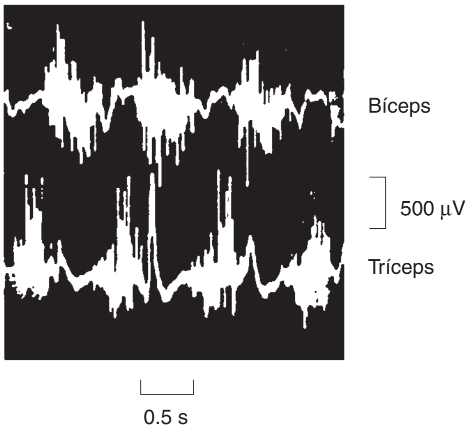


FIGURA 5-14 Trazos electromiográficos de los músculos bíceps y tríceps humanos durante la flexión y extensión alternadas del codo. Nótense los patrones alternados de activación y reposo cuando se usa un músculo para la flexión y el otro para la extensión. La actividad del músculo estimulado puede registrarse desde el espacio extracelular, lo que produce respuestas de excitación típicas después de la estimulación. (Cortesía de Garoutte, BC.)

La electromiografía ha demostrado que existe poca o ninguna actividad espontánea en los músculos esqueléticos de las personas normales en reposo. Con la actividad voluntaria mínima se descargan unas cuantas unidades motoras y con el aumento del esfuerzo voluntario cada vez más fibras participan para vigilar el **reclutamiento de las unidades motoras**. Por lo tanto, la gradación de la respuesta muscular en parte es una función del número de unidades motoras activadas. Además, también influye la frecuencia de descarga en las fibras nerviosas individuales, la tensión desarrollada durante una contracción tetánica es mayor que durante sacudidas individuales. La longitud del músculo es otro factor. Por último, las unidades motoras disparan en forma asincrónica, esto es, desfasadas unas de otras. Este disparo asincrónico hace que las respuestas de la fibra muscular individual se fusionen en una contracción leve del músculo completo. En resumen, los EMG pueden usarse para vigilar en forma rápida (y muy general) la actividad eléctrica anormal relacionada con las respuestas musculares.

LA FUERZA DEL MÚSCULO ESTRIADO

El músculo estriado humano puede ejercer 3 a 4 kg de tensión por cm^2 de área transversal. Esta cifra es semejante a la obtenida en diversos estudios animales y parece ser constante entre las especies de mamíferos. Como muchos de los músculos de los humanos tienen un área grande al corte transversal, la tensión que pueden desarrollar es muy grande. Por ejemplo, el gastrocnemio no sólo soporta el peso de todo el cuerpo durante el ascenso, sino que resiste una fuerza varias veces más grande cuando el pie golpea el suelo durante la carrera o el salto. Un ejemplo aun más impresionante es el músculo glúteo mayor, que puede ejercer una tensión de 1 200 kg. La tensión total que podría desarrollarse si todos los músculos del cuerpo de un varón adulto jalaran juntos es de casi 22 000 kg (casi 25 toneladas).

MECÁNICA CORPORAL

Por lo general, los movimientos corporales están organizados de tal manera que aprovechan al máximo los principios fisiológicos delineados antes. Por ejemplo, las inserciones musculares en el cuerpo son tales que muchos de ellos están normalmente en su longitud de reposo, o cerca de ella, cuando empiezan a contraerse. En los músculos que se extienden sobre más de una articulación, el movimiento en una de ellas podría compensar el movimiento en la otra, de manera que haya relativamente poco acortamiento del músculo durante la contracción. Las contracciones casi isométricas de este tipo permiten desarrollar la tensión máxima por contracción. Los músculos de la corva se extienden desde la pelvis, sobre la articulación de la cadera y la articulación de la rodilla hasta la tibia y el peroné. La contracción de la corva produce la flexión de la pierna sobre el muslo. Si el muslo se flexiona sobre la pelvis al mismo tiempo, el alargamiento de los músculos de la corva sobre la cadera tiende a compensar el acortamiento sobre la articulación de la rodilla. En el curso de varias actividades, el cuerpo se mueve de manera que pueda aprovechar esto. Factores como el momento y el equilibrio se integran al movimiento corporal en formas que hacen posible el movimiento máximo con el esfuerzo muscular mínimo. Un efecto neto es que la carga aplicada a los tendones y huesos rara vez es mayor de 50% de su fuerza de fallo, lo que los protege del daño.

Al caminar, cada extremidad pasa en forma rítmica por una fase de soporte o postura cuando el pie está en el piso, y una fase de balanceo cuando el pie está separado del suelo. Las fases de soporte de ambas piernas se superponen, por lo que existen dos periodos de doble soporte en cada ciclo. Existe un brote breve de actividad en los flexores de la pierna al principio de cada paso y luego la pierna se inclina hacia adelante con una contracción muscular un poco más activa. Por lo tanto, los músculos sólo están activos durante una fracción de cada paso, y caminar por periodos prolongados causa relativamente poca fatiga.

Un adulto joven que camina a un paso cómodo se mueve a una velocidad aproximada de 80 m/min y genera un gasto de potencia de 150 a 175 W por paso. Se pidió a un grupo de adultos que caminara a su velocidad más cómoda y eligió una velocidad cercana a 80 m/min, se encontró que elegían la velocidad a la que su gasto energético era mínimo. Caminar a mayor o menor velocidad requirió más energía.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO CARDIACO

Las estriaciones del músculo cardiaco son similares a las del músculo estriado, cuenta con líneas Z. Hay grandes cantidades de mitocondrias alargadas en contacto estrecho con las fibrillas musculares. Las fibras musculares se ramifican e intercalan, pero cada una es una unidad completa rodeada por una membrana celular. En el sitio en el que una membrana celular entra en contacto con otra, las membranas de ambas fibras corren paralelas entre sí mediante una extensa serie de pliegues. Estas áreas, que siempre se presentan en las líneas Z, se llaman **discos intercalados** (fig. 5-15). Establecen una unión fuerte entre las fibras, mantienen la cohesión entre células, por lo que el impulso de una célula contráctil puede transmitirse a lo largo de su eje a la siguiente. A los lados de las fibras musculares, junto a los discos, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan por segmentos considerables y forman uniones comunicantes. Estas uniones proporcionan puentes de baja resistencia para la diseminación de la excitación de una fibra a otra. Permiten al músculo cardiaco funcionar como si fuera un sincitio, aunque no existen puentes protoplásmicos entre las células. El sistema T en el músculo cardiaco se localiza en las líneas Z y no en la unión A-I, lugar donde se sitúa en el músculo estriado de los mamíferos.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS

POTENCIALES DE MEMBRANA EN REPOSO Y EN ACCIÓN

El potencial de membrana en reposo de las células musculares cardiacas de los mamíferos es cercano a −80 mV. La estimulación produce un potencial de acción propagado que inicia la contracción. Aunque los potenciales de acción varían entre los cardiomiocitos en distintas regiones del corazón (se describe en capítulos posteriores), puede usarse el potencial de acción de un cardiomiocito ventricular típico como ejemplo (fig. 5-16). La despolarización procede con rapidez y se sobrepasa el potencial cero, como en el músculo estriado y el nervio, pero luego sigue una meseta antes de que el potencial de membrana regrese al punto basal. En los corazones de mamíferos, la despolarización dura cerca de 2 ms, pero la fase de meseta y repolarización dura 200 ms o más. Por lo tanto, la repolarización no está completa hasta que ya pasó la mitad de la contracción.

Como en otros tejidos excitables, los cambios en la concentración externa de K^+ afectan el potencial de membrana en reposo del músculo cardiaco, mientras que los cambios en la concentración interna de Na^+ afectan la magnitud del potencial de acción. La despolarización rápida inicial y el hecho de sobrepasar el punto basal (fase 0) se deben a la abertura de los conductos de Na^+ activados por voltaje, similar a la que ocurre en el nervio y en el músculo estriado (fig. 5-17). La repolarización rápida inicial (fase 1) se debe al cierre de los conductos de Na^+ y la abertura de un tipo de conducto de K^+. La meseta prolongada subsiguiente (fase 2) se debe a una abertura más lenta, pero prolongada, de los canales del Ca^{2+} activados por voltaje. La repolarización final (fase 3) hasta llegar al potencial de membrana en reposo (fase 4) se debe al cierre de los conductos de Ca^{2+} y al aumento lento y tardío de la salida de K^+ a través de varios tipos de conductos de K^+. Los miocitos cardiacos contienen al menos dos tipos de conductos de Ca^{2+} (tipos T y L), pero la corriente de calcio se debe sobre todo a la abertura de los conductos de Ca^{2+} más lentos, tipo L.

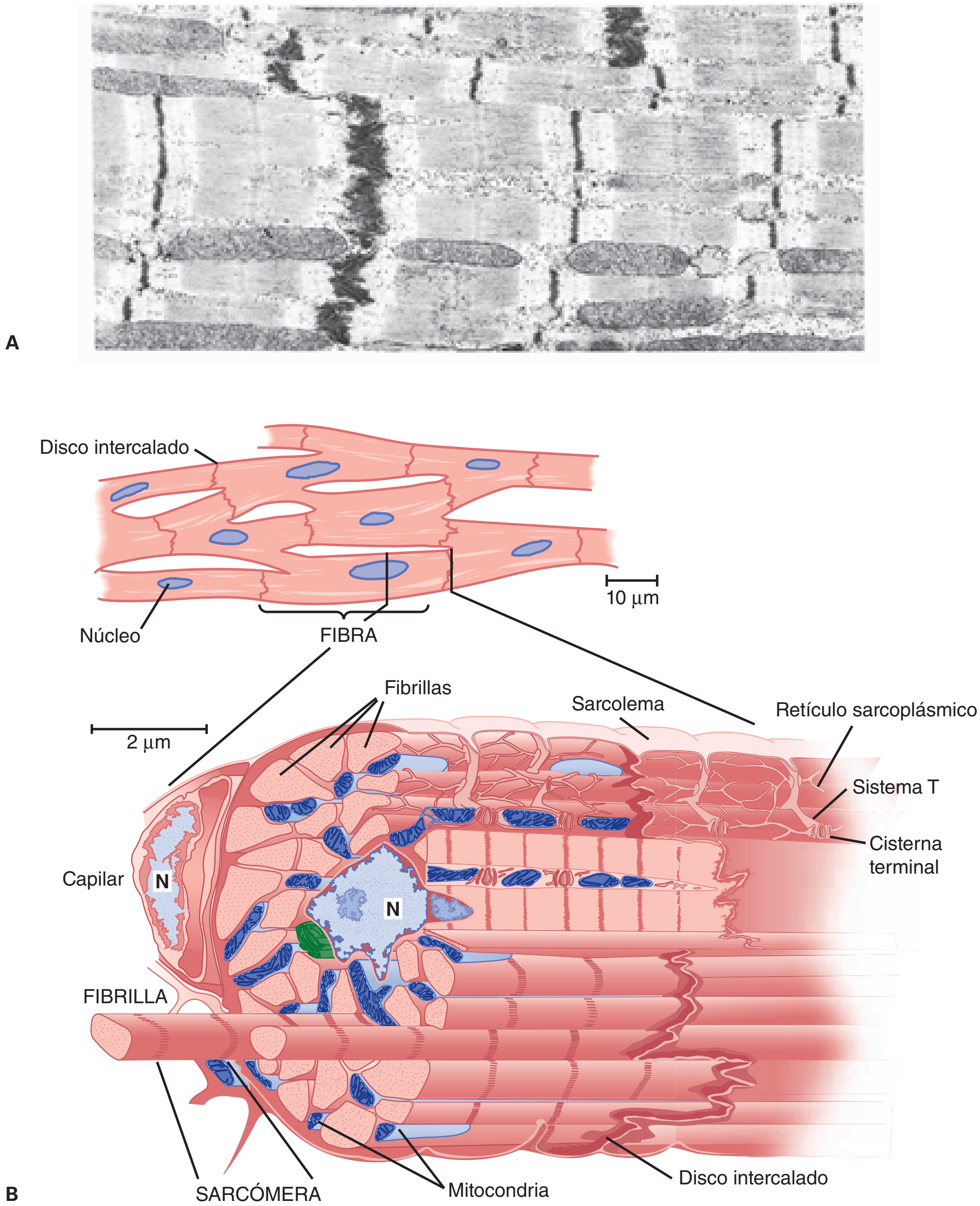


FIGURA 5-15 **Músculo cardiaco. A)** Micrografía electrónica del músculo cardiaco. Nótese la similitud de las regiones A-I que se ven en la micrografía electrónica del músculo estriado de la figura 3-2. Las líneas gruesas de bordes difusos son discos intercalados y funcionan en forma similar a las líneas Z, pero se encuentran en las membranas celulares (× 12 000). (Reproducida con autorización a partir de Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.) **B)** Interpretación artística del músculo cardiaco como se ve al microscopio óptico (**arriba**) y al microscopio electrónico (**abajo**). Nótese de nuevo la similitud con la estructura del músculo estriado. N, núcleo. (Reproducida con autorización a partir de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med, 1967;277:794. Cortesía de Little, Brown.)

PROPIEDADES MECÁNICAS

RESPUESTA CONTRÁCTIL

La respuesta contráctil del músculo cardiaco comienza justo después del inicio de la despolarización y dura 1.5 veces más que el potencial de acción (fig. 5-16). La función del Ca^{2+} en el acoplamiento excitación-contracción es similar a su papel en el músculo estriado (véase antes). Sin embargo, la entrada del calcio extracelular a través de los receptores de dihidropiridina (DHPR) sensibles al voltaje en el sistema T es lo que desencadena la liberación de calcio inducida por calcio a través del receptor de rianodina (RyR) en el retículo sarcoplásmico. Como existe una entrada neta de Ca^{2+} durante la activación, también tienen un papel importante las ATPasas de Ca^{2+} de la membrana plasmática y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} en la recuperación de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}. Los efectos específicos de los fármacos que alteran en forma indirecta las concentraciones de Ca^{2+} se describen en el recuadro clínico 5-2.

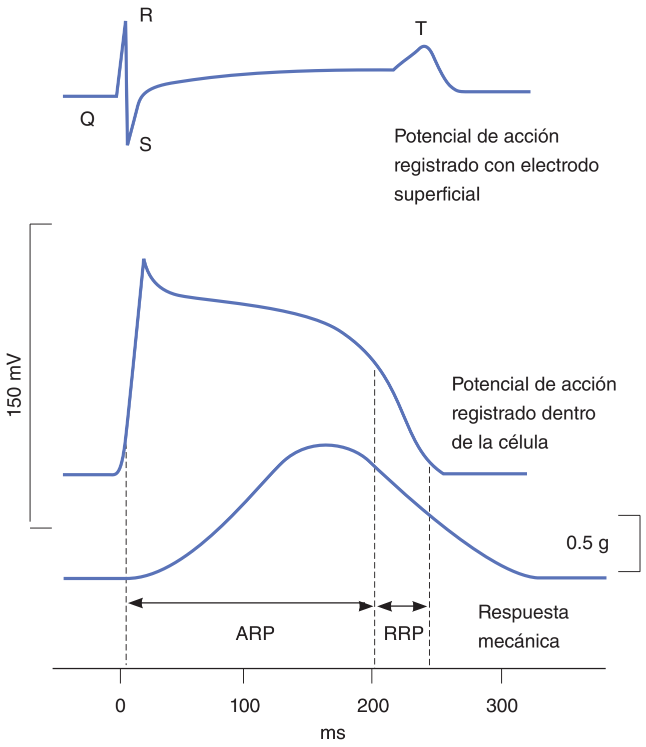


FIGURA 5-16 **Comparación de los potenciales de acción y la respuesta contráctil de una fibra muscular cardiaca de mamífero en una célula ventricular típica.** En el trazo superior puede verse el registro más usual del potencial de acción superficial, que está dividido en cuatro regiones: Q, R, S y T. En el trazo intermedio, el registro intracelular del potencial de acción muestra la despolarización rápida y recuperación prolongada. En el trazo inferior, la respuesta mecánica se equipara con las actividades eléctricas extracelular e intracelular. Nótese que en el periodo refractario absoluto (ARP), no puede excitarse el miocito cardiaco, mientras que en el periodo refractario relativo (RRP) puede haber una excitación mínima.

Durante las fases 0 a 2 y casi la mitad de la fase 3 (hasta que el potencial de membrana llega a cerca de −50 mV durante la repolarización), el músculo cardiaco no puede excitarse de nuevo, está en el **periodo refractario absoluto**. Conserva un estado refractario relativo hasta la fase 4. Por lo tanto, no puede ocurrir la tetania que se ve en el músculo estriado. Por supuesto que la tetanización del músculo cardiaco durante cualquier periodo tendría consecuencias letales; en este sentido, el hecho de que el músculo cardiaco no pueda experimentar tetania es una característica de seguridad.

ISOFORMAS

Por lo general, el músculo cardiaco es lento y tiene actividad de ATPasa relativamente baja. Sus fibras dependen del metabolismo oxidativo y por tanto, del suministro continuo de oxígeno. El corazón humano contiene ambas isoformas de la cadena pesada de miosina (MHC α y β). MHC β tiene menor actividad de ATPasa de miosina que MHC α. Ambas están presentes en las aurículas, con predominio de la isoforma α, mientras que la isoforma β prevalece en el ventrículo. Las diferencias espaciales en la expresión contribuyen a la contracción bien coordinada del corazón.

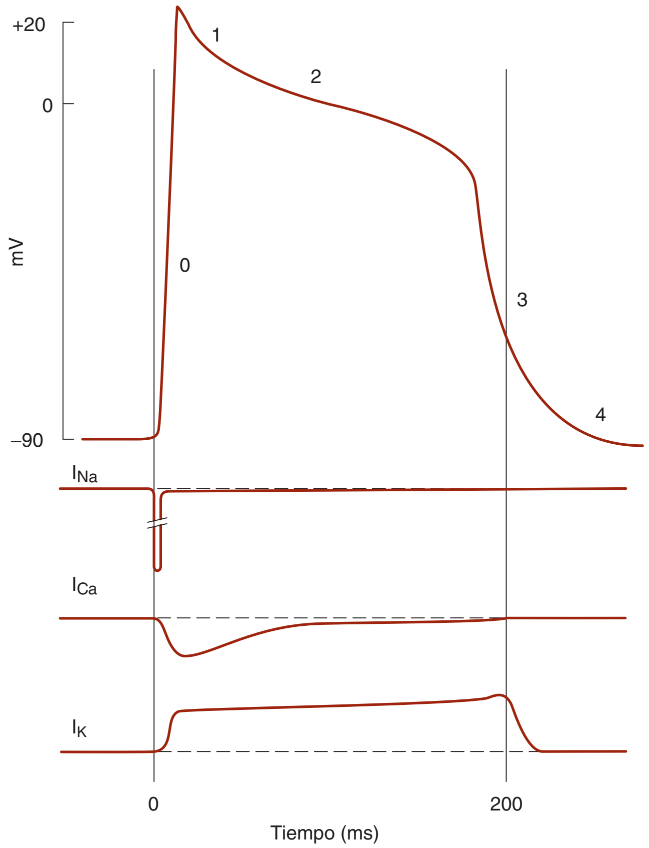


FIGURA 5-17 Disección del potencial de acción cardiaco. **Arriba:** el potencial de acción de una fibra muscular cardiaca puede dividirse en varias fases: 0, despolarización; 1, repolarización rápida inicial; 2, fase de meseta; 3, repolarización rápida tardía; 4, basal. **Abajo:** resumen esquemático de las corrientes de Na$^+$, Ca^{2+} y K$^+$ acumulativo durante el potencial de acción. Como en la convención, las corrientes hacia el interior son descendentes y las corrientes de salida son ascendentes.

RECUADRO CLÍNICO 5-2

Fármacos glucosídicos y contracciones cardiacas

La ouabaína y otros glucósidos digitálicos se usan a menudo para tratar la insuficiencia cardiaca. Estos fármacos tienen el efecto de aumentar la fuerza de las contracciones cardiacas. Aunque existe discusión sobre los mecanismos completos, una hipótesis de trabajo se basa en la capacidad de estos compuestos para inhibir la Na$^+$ K$^+$ ATPasa en las membranas celulares de los cardiomiocitos. El bloqueo de esta enzima produciría un aumento en la concentración intracelular de Na$^+$. Este incremento disminuiría la entrada de Na$^+$ y por tanto, la salida de Ca^{2+} a través del antipuerto de intercambio Na$^+$-Ca^{2+} durante el periodo de recuperación de Ca^{2+}. A su vez, el aumento resultante en la concentración intracelular de Ca^{2+} intensifica la fuerza de contracción del músculo cardiaco. Con este mecanismo en mente, estos fármacos también pueden ser muy tóxicos. La inhibición excesiva de la Na$^+$ K$^+$ ATPasa daría lugar a una célula despolarizada que podría disminuir la velocidad de conducción e incluso, inducir la activación espontánea. Otra posibilidad es que la concentración excesiva de Ca^{2+} podría tener efectos adversos en la fisiología del cardiomiocito.

CORRELACIÓN ENTRE LA LONGITUD Y LA TENSIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR

La relación entre la longitud inicial de la fibra muscular y la tensión total en el músculo cardiaco es similar a la del músculo estriado; existe una longitud de reposo en la que se desarrolla la tensión máxima con la estimulación. En el cuerpo, la longitud inicial de las fibras depende del grado de llenado diastólico del corazón y la presión desarrollada en el ventrículo es proporcional al volumen ventricular al final de la fase de llenado (**ley de Starling del corazón**). La tensión desarrollada (fig. 5-18) aumenta conforme se eleva el volumen diastólico hasta que llega a un máximo, luego tiende a disminuir. Sin embargo, a diferencia del músculo estriado, el descenso en la tensión desarrollada con el estiramiento marcado no se debe a la disminución en el número de puentes cruzados entre actina y miosina, ya que incluso los corazones con dilatación grave no se estiran a este grado. El descenso se debe al inicio de la rotura de las fibras miocárdicas.

La fuerza de contracción del músculo cardiaco también puede aumentar con las catecolaminas y este incremento ocurre sin un cambio en la longitud muscular. Este efecto inotrópico positivo de las catecolaminas está mediado por los receptores adrenérgicos β_1, AMP cíclico y sus efectos en la homeostasis del Ca^{2+}. El corazón también contiene receptores adrenérgicos β_2 no inervados, los cuales también actúan mediante el AMP cíclico, pero su efecto inotrópico es menor y alcanza su nivel máximo en las aurículas. El AMP cíclico activa a la proteína cinasa A y esto conduce a la fosforilación de los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que hace que pasen más tiempo abiertos. El AMP cíclico además aumenta el transporte activo de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, lo que acelera la relajación y por consiguiente, acorta la sístole. Esto es importante cuando la frecuencia cardiaca aumenta porque permite el llenado diastólico adecuado (cap. 31).

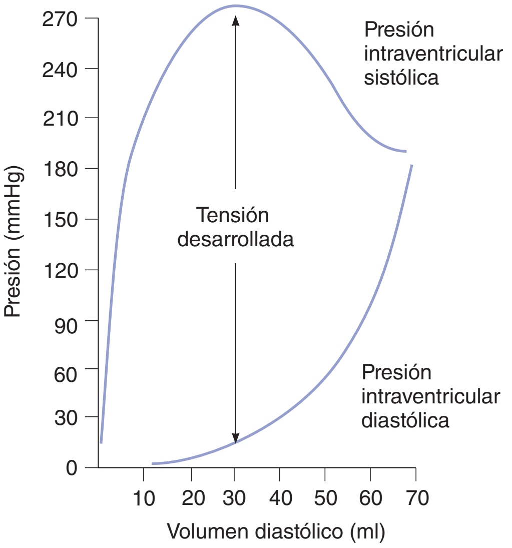


FIGURA 5-18 Relación longitud-tensión para el músculo cardiaco. La comparación de la presión intraventricular sistólica (trazo superior) y la presión intraventricular diastólica (trazo inferior) muestra la tensión desarrollada en el cardiomiocito. Los valores mostrados son para el corazón canino.

METABOLISMO

Los corazones de los mamíferos tienen una irrigación sanguínea abundante, muchas mitocondrias y un alto contenido de mioglobina, un pigmento muscular que funciona como mecanismo de almacenamiento de oxígeno. En condiciones normales, menos de 1% de la energía total liberada proviene del metabolismo anaerobio. Durante la hipoxia, esta cifra puede aumentar a casi 10%, pero en condiciones totalmente anaerobias, la energía liberada es insuficiente para sostener las contracciones ventriculares. En condiciones basales, 35% de las necesidades calóricas del corazón humano se cubren con carbohidratos; 5% con cetonas y aminoácidos, y 60% por grasa. Sin embargo, las proporciones de los sustratos utilizados varían mucho según el estado nutricional. Después de ingerir grandes cantidades de glucosa, se usan más lactato y piruvato; durante la inanición prolongada se usa más grasa. En condiciones normales, los ácidos grasos libres circulantes representan casi 50% de los lípidos utilizados. En los diabéticos no tratados, la utilización de carbohidratos en el músculo cardiaco se reduce y aumenta la de grasa.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO LISO

Desde el punto de vista anatómico, el músculo liso se distingue del músculo estriado y del cardiaco porque carece de estriaciones visibles. Tiene actina y miosina II, y se deslizan una sobre otra para producir la contracción. Sin embargo, no están dispuestas en patrones regulares, como en el músculo estriado o el cardiaco, por lo que no existen estriaciones. En lugar de líneas Z, existen **cuerpos densos** en el citoplasma y unidos a la membrana celular, y están unidos a los filamentos de actina mediante actinina α. El músculo liso también contiene tropomiosina, pero al parecer no cuenta con troponina. Las isoformas de actina y miosina difieren de las del músculo estriado. Las células tienen retículo sarcoplásmico, pero es menos extenso que el del músculo estriado o el cardiaco. En general, el músculo liso contiene pocas mitocondrias y depende en gran medida de la glucólisis para cubrir sus necesidades metabólicas.

TIPOS

Existe una variación considerable en la estructura y función del músculo liso en distintas partes del cuerpo. En general, el músculo liso puede dividirse en **músculo liso unitario** (o **visceral**) y **músculo liso multiunitario**. El músculo liso unitario se dispone en grandes láminas, tiene muchas conexiones de baja resistencia por uniones comunicantes entre las células musculares individuales y funciona como sincitio. El músculo liso unitario se encuentra sobre todo en las paredes de las vísceras huecas. Los ejemplos incluyen la musculatura del intestino, útero y uréteres. El músculo liso multiunitario está compuesto por unidades individuales con pocas (o ninguna) uniones comunicantes. Se encuentra en estructuras como el iris del ojo, en el que hay contracciones finas y graduadas. No está bajo control voluntario, pero tiene muchas similitudes funcionales con el músculo estriado. Cada célula muscular lisa multiunitaria tiene terminaciones de fibras nerviosas que están al paso, pero en el músculo liso unitario hay uniones al paso con menos células, la excitación se disemina a otras células por uniones comunicantes. Además, estas células responden a hormonas y otras sustancias circulantes. Las paredes de los vasos sanguíneos tienen músculo liso unitario y multiunitario.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y MECÁNICA

El músculo liso unitario se caracteriza por la inestabilidad de su potencial de membrana y por el hecho de mostrar contracciones irregulares continuas independientes de su inervación. Este estado sostenido de contracción parcial se llama **tono**. El potencial de membrana no tiene un valor de reposo real, es relativamente bajo cuando el tejido está activo y más alto cuando está inhibido, pero en periodos de relativa quiescencia, los valores del potencial de reposo están entre –20 y –65 mV. Las células de músculo liso pueden presentar actividad eléctrica divergente (p. ej., fig. 5-19). Hay fluctuaciones lentas con ondas sinusoidales de unos cuantos milivoltios de magnitud y espigas que a veces rebasan la línea de potencial cero y a veces no. En muchos tejidos, las espigas tienen una duración aproximada de 50 ms, mientras que en otros los potenciales de acción tienen una meseta prolongada durante la repolarización, como los potenciales de acción del músculo cardiaco. Como en los otros tipos de músculo, existen contribuciones significativas de los conductos de K^+, Na^+ y Ca^{2+}, así como de la Na, K ATPasa a la actividad eléctrica. Sin embargo, la discusión de las contribuciones a los tipos individuales del músculo liso rebasa el alcance de este texto.

A causa de la actividad continua, es difícil estudiar la relación entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo liso multiunitario, pero en algunas preparaciones relativamente inactivas puede generarse una sola espiga. En tales preparaciones, el acoplamiento de excitación-contracción en el músculo liso unitario puede ocurrir hasta con un retraso de 500 ms. Por tanto, es un proceso muy lento en comparación con el del músculo estriado y el cardiaco, en los que el tiempo desde el principio de la despolarización hasta el inicio de la contracción es menor de 10 ms. A diferencia del músculo liso unitario, el músculo liso multiunitario no es un sincitio y la contracción no se disemina ampliamente en él. Por esto, las contracciones del músculo liso multiunitario son más discretas, finas y localizadas que las del músculo liso unitario.

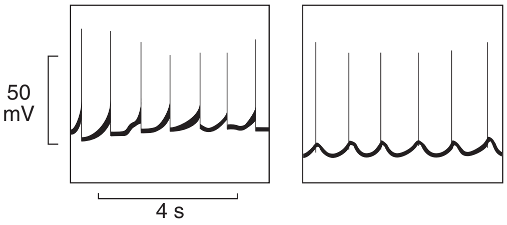


FIGURA 5-19 Actividad eléctrica de células individuales de músculo liso en las tenias del colon del conejillo de indias. Izquierda: actividad similar a marcapaso con disparo de espigas en cada pico. **Derecha:** fluctuación sinusoidal del potencial de membrana con el disparo en la fase ascendente de cada onda. En otras fibras, las espigas pueden presentar en la fase descendente de las fluctuaciones sinusoidales y puede haber mezclas de potenciales sinusoidales y marcapaso en la misma fibra.

BASES MOLECULARES DE LA CONTRACCIÓN

Como en el músculo estriado y cardiaco, el Ca^{2+} tiene un papel prominente en el inicio de la contracción del músculo liso. Sin embargo, la fuente del aumento de Ca^{2+} puede ser muy diferente en el músculo liso unitario. Según el estímulo activador, el aumento de Ca^{2+} puede ser resultado del ingreso por los conductos de la membrana plasmática activados por voltaje o por ligando, de la salida de reservas intracelulares mediante el receptor de rianodina (RyR), salida de las reservas intracelulares mediante el conducto de Ca^{2+} **receptor de trifosfato de inositol (IP_3R)** o de una combinación de estos conductos. Además, la falta de troponina en el músculo liso impide la activación de Ca^{2+} mediante la unión con troponina. En lugar de eso, la miosina del músculo liso debe fosforilarse para la activación de la ATPasa de miosina. La fosforilación y desfosforilación de la miosina también ocurren en el músculo estriado, pero la fosforilación no es necesaria para la activación de la ATPasa. En el músculo liso, el Ca^{2+} se une con calmodulina y el complejo resultante activa la **cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina**. Esta enzima cataliza la fosforilación de la cadena ligera de la miosina en la serina de la posición 19. La fosforilación aumenta la actividad de la ATPasa.

La miosina se desfosforila por acción de la **fosfatasa de la cadena ligera de miosina** en la célula. Sin embargo, la desfosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina no siempre conduce a la relajación del músculo liso. Hay varios mecanismos implicados. Parece que uno es un mecanismo de puente con pestillo mediante el cual los puentes cruzados de la miosina permanecen unidos con la actina durante cierto tiempo después del descenso en la concentración citoplásmica de Ca^{2+}. Esto produce contracción sostenida con poco gasto de energía, lo cual es muy importante en el músculo liso vascular. Se supone que la relajación del músculo ocurre cuando el complejo Ca^{2+}-calmodulina finalmente se disocia o cuando otros mecanismos entran en juego. Los fenómenos que conducen a la contracción y relajación del músculo liso unitario se resumen en la figura 5-20. En general, los fenómenos en el músculo liso multiunitario son similares.

El músculo liso unitario es único porque, a diferencia de otros tipos de músculo, se contrae cuando se estira en ausencia de cualquier inervación extrínseca. El estiramiento va seguido por un descenso en el potencial de membrana, aumento en la frecuencia de las espigas y aumento general en el tono.

Si se agregan adrenalina o noradrenalina a una preparación de músculo liso intestinal dispuesto para registrar los potenciales intracelulares *in vitro*, el potencial de membrana casi siempre aumenta, la frecuencia de las espigas disminuye y el músculo se relaja (fig. 5-21). La noradrenalina es el mediador químico liberado en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, y la estimulación de los nervios noradrenérgicos de la preparación produce potenciales inhibidores. La acetilcolina tiene un efecto contrario al de la noradrenalina en el potencial de membrana y la actividad contráctil del músculo liso. Si se agrega acetilcolina al líquido en el cual se sumerge una preparación de músculo liso *in vitro*, el potencial de membrana disminuye y las espigas se vuelven más frecuentes. El músculo mantiene mayor actividad, con aumento en la tensión tónica y el número de contracciones rítmicas. El efecto está mediado por la fosfolipasa C, la cual produce

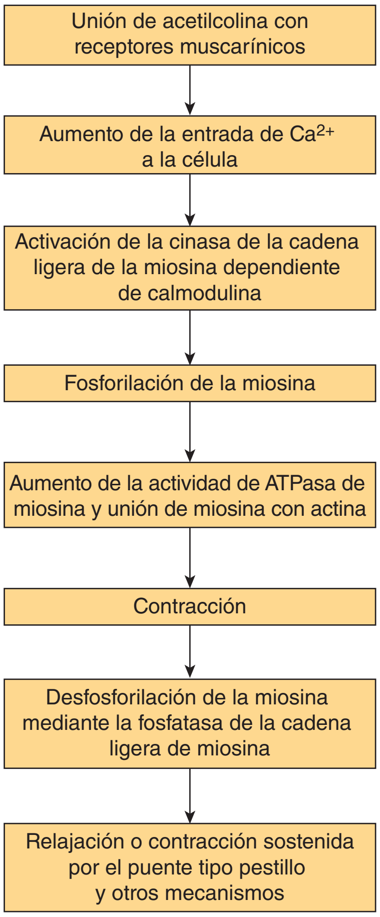

Unión de acetilcolina con receptores muscarínicos
Aumento de la entrada de Ca2+ a la célula
Activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina dependiente de calmodulina
Fosforilación de la miosina
Aumento de la actividad de ATPasa de miosina y unión de miosina con actina
Contracción
Desfosforilación de la miosina mediante la fosfatasa de la cadena ligera de miosina
Relajación o contracción sostenida por el puente tipo pestillo y otros mecanismos

FIGURA 5-20 **Secuencia de fenómenos en la contracción y relajación del músculo liso.** El diagrama de flujo ilustra muchos de los cambios moleculares que ocurren desde el inicio de la contracción hasta la relajación. Nótense las diferencias distintivas con la excitación del músculo estriado y el cardiaco.

IP_3 y permite la liberación de Ca^{2+} mediante los receptores IP_3. En el animal intacto, la estimulación de los nervios colinérgicos induce liberación de acetilcolina, potenciales excitadores y aumento de las contracciones intestinales.

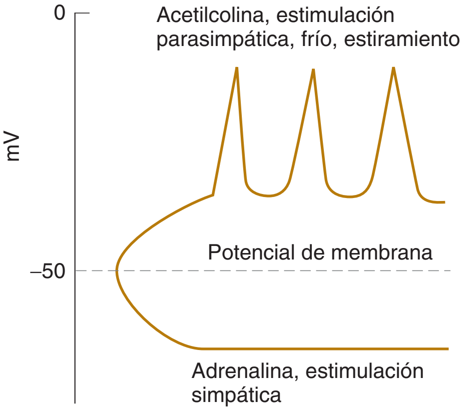


FIGURA 5-21 **Efectos de diversos agentes sobre el potencial de membrana del músculo liso intestinal.** Los fármacos y hormonas alteran la activación de los potenciales de acción del músculo liso mediante la elevación (trazo superior) o descenso (trazo inferior) del potencial de membrana de reposo.

RECUADRO CLÍNICO 5-3

Fármacos de uso frecuente que actúan sobre el músculo liso

La excitación excesiva del músculo liso en las vías respiratorias, como la que se observa durante una crisis asmática, puede causar broncoconstricción. A menudo se usan inhaladores que emiten fármacos a las vías respiratorias de conducción para contrarrestar esta constricción del músculo liso, además de otros síntomas de las vías respiratorias asmáticas. Los efectos rápidos de los fármacos en los inhaladores se deben a la relajación del músculo liso. Los fármacos de los inhaladores con respuesta rápida (p. ej., salbutamol, albuterol, sambuterol) a menudo se dirigen a los receptores adrenérgicos β en el músculo liso de las vías respiratorias para inducir la relajación. Aunque estos agonistas del receptor adrenérgico β dirigidos al músculo liso no corrigen todos los síntomas relacionados con la constricción bronquial (p. ej., inflamación y aumento de moco), tienen efecto rápido y a menudo permiten la abertura suficiente de las vías respiratorias de conducción para restaurar el flujo aéreo y así permitir el uso de otros tratamientos que reduzcan la obstrucción respiratoria.

El músculo liso también es el sitio de acción de fármacos desarrollados para aumentar el flujo sanguíneo. Como se explica a continuación, el NO es una molécula natural de señalización que relaja el músculo liso mediante el incremento de cGMP. La vía de señalización presenta un descenso regulado naturalmente por la acción de la **fosfodiesterasa (PDE)**, la cual transforma al cGMP en su forma no transmisora, GMP. Los fármacos sildenafil, tadalafil y vardenafil son inhibidores específicos de la PDE V, una isoforma que se encuentra sobre todo en el músculo liso del cuerpo cavernoso del pene (cap. 25). Por tanto, la administración oral de estos fármacos puede bloquear la acción de la PDE V, lo que aumenta el flujo sanguíneo en una región muy limitada del cuerpo y contrarresta la disfunción eréctil.

Al igual que el músculo liso unitario, el multiunitario es muy sensible a las sustancias químicas circulantes, y en condiciones normales se activa por mediadores químicos (acetilcolina y noradrenalina) que se liberan en las terminaciones de sus nervios motores. En particular, la noradrenalina tiende a persistir en el músculo y a causar activaciones repetidas del músculo después de un solo estímulo, en lugar de un solo potencial de acción. Por lo tanto, la respuesta contráctil producida casi siempre es una tetania irregular y no una sacudida individual. Cuando se obtiene una respuesta de sacudida única, se parece a la contracción de sacudida del músculo estriado, salvo que su duración es 10 veces mayor.

RELAJACIÓN

Además de los mecanismos celulares que aumentan la contracción del músculo liso, existen mecanismos celulares que conducen a su relajación (recuadro clínico 5-3). Esto adquiere importancia especial en el músculo liso que rodea a los vasos sanguíneos para aumentar el flujo sanguíneo. Desde hace tiempo se sabe que las células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos pueden liberar una sustancia que relaja el músculo liso (**factor de relajación derivado del endotelio**,

EDRF). Más tarde, el EDRF se identificó como la molécula gaseosa que actúa como segundo mensajero, el **óxido nítrico** (**NO**). El NO producido en las células endoteliales se difunde con libertad hacia el músculo liso para ejercer sus efectos. Una vez en el músculo, el NO activa en forma directa una guanilil ciclasa soluble para producir otra molécula que es un segundo mensajero, el **monofosfato de guanosina cíclico** (**cGMP**). Esta molécula activa cinasas de proteína específicas para cGMP que influyen en los conductos iónicos, la homeostasis del Ca^{2+}, las fosfatasas o en todos ellos, lo cual induce la relajación del músculo liso (caps. 7 y 33).

FUNCIÓN DE LA INERVACIÓN AL MÚSCULO LISO

Los efectos de la acetilcolina y la noradrenalina en el músculo liso unitario sirven para enfatizar dos de sus propiedades importantes: 1) su actividad espontánea en ausencia de estimulación nerviosa, y 2) su sensibilidad a sustancias químicas liberadas de nervios locales o que llegan con la circulación. En los mamíferos, el músculo unitario casi siempre tiene doble inervación de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo. La función de la inervación no es iniciar la actividad en el músculo, sino modificarla. La estimulación de una división del sistema nervioso autónomo casi siempre aumenta la actividad del músculo liso, mientras que la estimulación de la otra la disminuye. No obstante, en algunos órganos la estimulación noradrenérgica aumenta y la estimulación colinérgica disminuye la actividad del músculo liso; en otros ocurre lo contrario.

GENERACIÓN DE FUERZA Y PLASTICIDAD DEL MÚSCULO LISO

El músculo liso presenta una economía única en comparación con el músculo estriado. A pesar del contenido de miosina cercano a 20% y una diferencia de 100 veces en el uso de ATP en comparación con el músculo estriado, pueden generar fuerza similar por área transversal. Una de las compensaciones de obtener fuerza en estas condiciones es la velocidad mucho menor de las contracciones en comparación con el músculo estriado. Hay varias razones conocidas para estos cambios notorios, incluidas las isoformas únicas de miosina y las proteínas relacionadas con la contracción expresadas en el músculo liso y su regulación distintiva (descrita antes). También es probable que la arquitectura única del músculo liso y sus unidades coordinadas contribuyan a estos cambios.

Otra característica especial del músculo liso es la variabilidad de la tensión que ejerce en cualquier longitud determinada. Si un músculo liso unitario se estira, primero aumenta la tensión. Sin embargo, si el músculo se mantiene en la mayor longitud después del estiramiento, la tensión disminuye en forma gradual. A veces la tensión cae al nivel ejercido antes del estiramiento o a un nivel menor. Por consiguiente, es imposible relacionar con exactitud la longitud con la tensión desarrollada, y no puede asignarse una longitud de reposo. Por lo tanto, en ciertas formas el músculo liso se comporta más como una masa viscosa que como un tejido de estructura rígida; esta propiedad se conoce como **plasticidad** del músculo liso.

Las consecuencias de la plasticidad pueden demostrarse en los seres humanos. Por ejemplo, la tensión ejercida por las paredes del músculo liso de la vejiga puede medirse en distintos grados de tensión conforme se introduce líquido a la vejiga a través de un catéter. Al principio, la tensión aumenta relativamente poco conforme aumenta el volumen por la plasticidad de la pared vesical. Sin embargo, al final se llega a un punto en el que la vejiga se contrae con fuerza (cap. 38).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay tres tipos principales de células musculares: estriadas, cardiacas y lisas.
- El músculo estriado es un sincicio real bajo control voluntario. Los músculos esqueléticos reciben estímulos eléctricos de las neuronas para inducir contracción: "complejo excitación-contracción". Los potenciales de acción de las células musculares se desarrollan sobre todo por la coordinación de los conductos de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. La contracción de las células musculares esqueléticas está coordinada mediante la regulación del Ca^{2+} del sistema actina-miosina que da al músculo su patrón estriado clásico bajo el microscopio.
- Existen varios tipos diferentes de fibras musculares esqueléticas (I, IIA, IIB) con propiedades distintas en términos de conformación proteínica y generación de fuerza. Las fibras del músculo estriado se disponen en unidades motoras de fibras semejantes dentro de un músculo. Las unidades motoras esqueléticas se reclutan con un patrón específico conforme aumenta la necesidad de más fuerza.
- El músculo cardiaco es una colección de células individuales (cardiomiocitos) vinculadas en un sincicio mediante uniones comunicantes. Las células del músculo cardiaco también experimentan excitación-contracción. Las células del marcapaso cardiaco pueden iniciar potenciales de acción propagados. Las células musculares cardiacas también tienen un sistema estriado de actina-miosina que produce la contracción.
- Las células de músculo liso están bajo control del sistema nervioso autónomo, principalmente.
- Hay dos categorías amplias de células musculares lisas: unitarias y multiunitarias. La contracción del músculo liso unitario está sincronizada por uniones comunicantes para coordinar la contracción de muchas células. La contracción del músculo liso unitario está coordinada por unidades motoras, con similitud funcional al músculo estriado.
- Las células musculares lisas se contraen mediante un sistema de actina-miosina, pero no tienen estriaciones bien organizadas. A diferencia del músculo estriado y cardiaco, la regulación de la contracción por Ca^{2+} se debe sobre todo a reacciones de fosforilación y desfosforilación.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El potencial de acción del músculo estriado:
   A) tiene una fase de meseta prolongada
   B) se disemina a todas las partes del músculo mediante los túbulos T
   C) induce la captación inmediata de Ca^{2+} hacia los sacos laterales del retículo sarcoplásmico
   D) es más prolongado que el potencial de acción del músculo cardiaco
   E) no es esencial para la contracción

2. Las funciones de la tropomiosina en el músculo estriado incluyen:
   A) deslizamiento sobre la actina para producir acortamiento
   B) liberación de Ca^{2+} después del inicio de la contracción
   C) unión con miosina durante la contracción
   D) acción como "proteína de relajación" en reposo porque cubre los sitios en los que la miosina se une con la actina
   E) generación de ATP, que pasa al mecanismo contráctil

3. Los puentes cruzados de la sarcómera en el músculo estriado están conformados por:
   A) actina
   B) miosina
   C) troponina
   D) tropomiosina
   E) mielina

4. La respuesta contráctil del músculo estriado:
   A) inicia después que termina el potencial de acción
   B) no dura tanto como el potencial de acción
   C) produce más tensión cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica
   D) produce más trabajo cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica
   E) disminuye en magnitud con la estimulación repetida

5. Las uniones comunicantes:
   A) están ausentes en el músculo cardiaco
   B) están presentes en el músculo cardiaco, pero con poca importancia funcional
   C) están presentes y proporcionan una vía para la diseminación rápida de la excitación de una fibra muscular cardiaca a otra
   D) están ausentes en el músculo liso
   E) conectan el sistema sarcotubular con las células musculares esqueléticas individuales

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2007.

Fung YC: *Biomechanics*, 2nd ed. Springer, 1993.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinaver Associates, 2001.

Horowitz A: Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 1996;76:967.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3rd ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO

6

Transmisión sináptica y de la unión

OBJETIVOS

Después de estudiar este capítulo, el estudiante debe ser capaz de:

- Describir las características morfológicas principales de las sinapsis.
- Distinguir entre la transmisión química y la eléctrica en las sinapsis.
- Definir la convergencia y la divergencia en las redes neurales, y analizar sus implicaciones.
- Describir los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores rápidos y lentos, esbozar los flujos iónicos subyacentes y explicar cómo interactúan los potenciales para generar potenciales de acción.
- Definir y presentar ejemplos de inhibición directa, inhibición indirecta, inhibición presináptica e inhibición postsináptica.
- Describir la unión neuromuscular y explicar cómo los potenciales de acción de la neurona motora en la unión conducen a la contracción del músculo esquelético.
- Definir y explicar la hipersensibilidad por desnervación.

INTRODUCCIÓN

La conducción tipo todo o nada de los axones y el músculo esquelético se describe en los capítulos 4 y 5. Los impulsos se transmiten de una célula nerviosa a otra en las **sinapsis** (fig. 6-1). Éstas son uniones en las que el axón o alguna otra porción de la célula (la **célula presináptica**) terminan en las dendritas, el cuerpo o el axón de otra neurona (fig. 6-2) o, en algunos casos, en una célula muscular o glandular (la **célula postsináptica**). La comunicación de una célula a otra ocurre a través de una **sinapsis química** o **eléctrica**. En las sinapsis químicas, una **hendidura sináptica** separa la terminación de la célula presináptica de la célula postsináptica. Un impulso en el axón presináptico induce la secreción de una sustancia que difunde a través de la hendidura sináptica y se une con receptores en la superficie de la célula postsináptica. Esto inicia fenómenos que abren o cierran conductos en la membrana de la célula postsináptica. En las sinapsis eléctricas, las membranas de las neuronas presinápticas y postsinápticas se aproximan y se forman uniones intercelulares comunicantes (cap. 2). Como las uniones intercelulares en otros tejidos, éstas tienen puentes de baja resistencia a través de los cuales pasan iones con relativa facilidad. También hay unas cuantas sinapsis conjuntas en las que la transmisión es tanto eléctrica como química.

Sin importar el tipo de sinapsis, la transmisión no es un simple salto de un potencial de acción de una célula presináptica a la postsináptica. Los efectos de la descarga en las terminaciones sinápticas individuales pueden ser excitadoras o inhibidoras, y cuando la célula postsináptica es una neurona, la suma de todos los efectos excitadores e inhibidores determina si se genera un potencial de acción. Por tanto, la transmisión sináptica es un proceso complejo que permite **graduar** y ajustar la actividad neural necesaria para la función normal. Como la mayor parte de la transmisión sináptica es química, este capítulo se limita a la transmisión química, a menos que se indique lo contrario.

La transmisión del nervio al músculo se parece a la transmisión sináptica química de una neurona a otra. La **unión neuromuscular**, el área especializada en la que un nervio motor termina sobre una fibra muscular esquelética, es sitio de un proceso de transmisión estereotipado. Los contactos entre las neuronas autónomas y el músculo, liso o cardiaco, es menos especializado; la transmisión en estos sitios es un proceso más difuso. Estas modalidades de transmisión también se consideran en este capítulo.

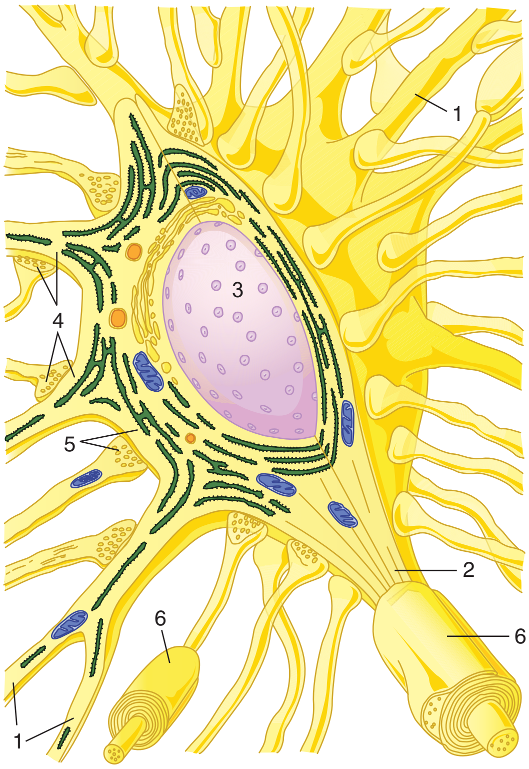


FIGURA 6-1 **Sinapsis en una neurona motora típica.** La neurona tiene dendritas (**1**), un axón (**2**) y un núcleo prominente (**3**). Nótese que el retículo endoplásmico rugoso se extiende dentro de las dendritas, pero no en el axón. Muchas neuronas distintas convergen en la neurona, y sus botones terminales forman sinapsis axodendríticas (**4**) y axosomáticas (**5**). Vaina de mielina (**6**). (Reproducida con autorización de Krstic RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer, 1979.)

TRANSMISIÓN SINÁPTICA: ANATOMÍA FUNCIONAL

TIPOS DE SINAPSIS

La estructura anatómica de las sinapsis varía mucho en las distintas partes del sistema nervioso de los mamíferos. Las terminaciones de las fibras presinápticas casi siempre crecen para formar los **botones terminales** (**yemas terminales**) (fig. 6-2). En la corteza del cerebro y el cerebelo, las terminaciones a menudo se sitúan en las dendritas y muchas veces en **espinas dendríticas**, que son pequeñas yemas proyectadas de las dendritas (fig. 6-3). En algunos casos, las ramas terminales del axón de la neurona presináptica forman una canasta o red alrededor del cuerpo de la célula postsináptica ("células en canasta" del cerebelo y los ganglios autonómicos). En otros sitios, se entretejen con las dendritas de la célula postsináptica (fibras escaladoras del cerebelo) o terminan en las dendritas directamente (dendritas apicales de las células piramidales corticales). Algunas terminan en los axones de las neuronas postsinápticas (terminaciones axoaxónicas). En promedio, cada neurona se divide para formar más de 2 000 terminaciones sinápticas y, como el sistema nervioso central (SNC) humano tiene 10^{11} neuronas, se deduce que hay cerca de 2×10^{14} sinapsis. Por tanto, es obvio que la comunicación entre las neuronas es de una complejidad extrema. Asimismo hay que señalar que las sinapsis son estructuras dinámicas, su complejidad y número aumentan y disminuyen con el uso y la experiencia.

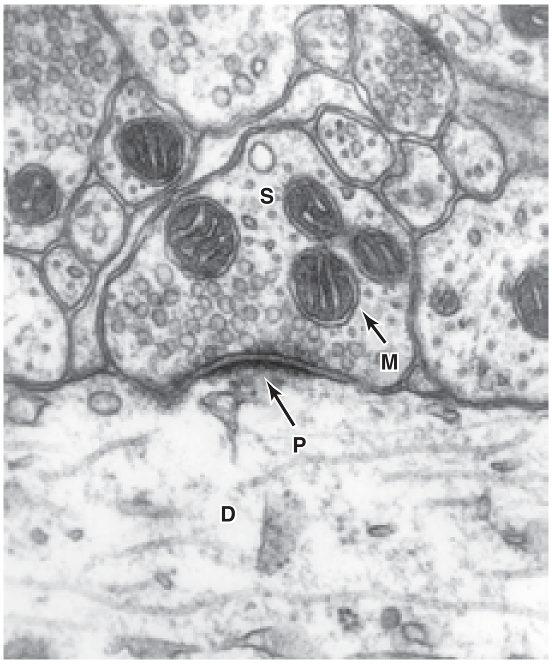


FIGURA 6-2 **Micrografía electrónica del botón sináptico (S) que termina en el cuerpo de una dendrita (D) en el sistema nervioso central.** P, densidad postsináptica; M, mitocondria. (×56 000). (Cortesía de DM McDonald.)

Se calcula que en la corteza cerebral, 98% de las sinapsis se halla en las dendritas y sólo 2% en los cuerpos celulares. En la médula espinal, la proporción de terminaciones en dendritas es menor; se conocen cerca de 8 000 terminaciones en las dendritas de una neurona espinal típica y cerca de 2 000 en el cuerpo celular, lo cual hace que el cuerpo se vea cubierto de terminaciones.

ESTRUCTURA Y FUNCIONES PRESINÁPTICAS Y POSTSINÁPTICAS

Cada terminación presináptica de una sinapsis química está separada de la estructura postsináptica por una hendidura sináptica de 20 a 40 nm de ancho. En la hendidura sináptica, hay muchos receptores para neurotransmisores y por lo regular un engrosamiento postsináptico llamado **densidad postsináptica** (figs. 6-2 y 6-3). La densidad postsináptica es un complejo ordenado de receptores específicos, proteínas de unión y enzimas inducidas por los efectos postsinápticos.

Dentro de la terminación presináptica, se observan muchas mitocondrias, además de abundantes vesículas rodeadas por membrana que contienen neurotransmisores. Existen tres tipos de **vesículas sinápticas**; pequeñas vesículas sinápticas claras que contienen acetilcolina, glicina, ácido aminobutírico (GABA) o glutamato; pequeñas vesículas con centro denso que contienen catecolaminas, y grandes vesículas con un centro denso que contienen neuropéptidos. Las vesículas y las proteínas halladas en sus paredes se sintetizan en el cuerpo celular de la neurona y se transportan por medio del axón hasta las terminaciones

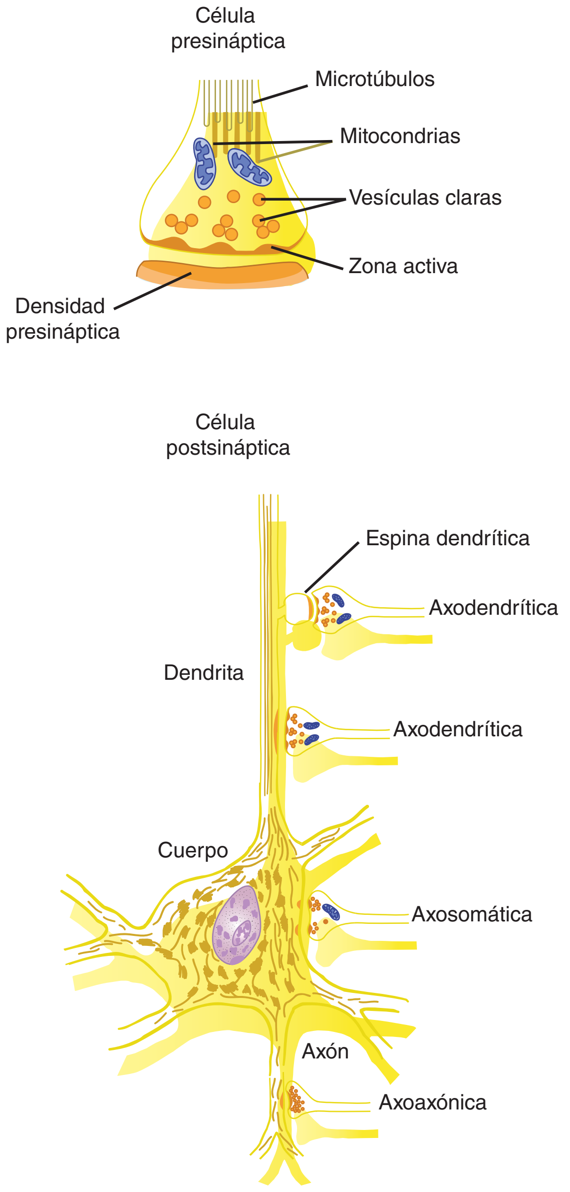


FIGURA 6-3 Sinapsis axodendríticas, axoaxónicas y axosomáticas. Muchas neuronas presinápticas terminan en espinas dendríticas, como se muestra en la parte superior, pero algunas también terminan directamente en los cuerpos de las dendritas. Nótese la presencia de vesículas sinápticas claras y granuladas en las terminaciones, y la acumulación de vesículas claras en las zonas activas.

mediante transporte axoplásmico rápido. Los neuropéptidos de las vesículas grandes de centro denso también deben generarse en la maquinaria para síntesis proteínica del cuerpo celular. Sin embargo, las vesículas pequeñas claras y las pequeñas de centro denso se reciclan en la terminación nerviosa. Estas vesículas se fusionan con la membrana celular y liberan los transmisores por exocitosis, los cuales se recuperan luego por endocitosis para rellenar las vesículas localmente. En algunos casos, ingresan a los endosomas, se desprenden del endosoma y se rellenan para iniciar el ciclo de nuevo. Los pasos de este proceso se muestran en la figura 6-4. No obstante, lo más frecuente es que la vesícula sináptica descargue su contenido a través de un pequeño orificio en la membrana celular, la abertura se cierra de nuevo con rapidez y la vesícula principal permanece dentro de la célula (descarga por "beso y fuga"). De esta manera se establece un cortocircuito en el proceso completo de endocitosis.

Las vesículas grandes con centro denso se localizan por toda la terminación presináptica que las contiene y liberan su contenido de neuropéptidos por exocitosis desde cada una de las partes de la terminación. Por otro lado, las vesículas pequeñas se ubican cerca de la hendidura sináptica y se fusionan con la membrana, descargan su contenido con gran rapidez hacia la hendidura en áreas engrosadas de la membrana llamadas **zonas activas** (fig. 6-3). Las zonas activas contienen muchas proteínas e hileras de conductos de calcio.

Los iones calcio (Ca^{2+}) que desencadenan la exocitosis de los transmisores ingresa a las neuronas presinápticas y la liberación del transmisor empieza en 200 μs. Por tanto, no es sorprendente que los conductos de calcio activados por voltaje estén muy cercanos a los sitios de liberación en las zonas activas. Además, para que el transmisor sea eficaz en la neurona postsináptica es necesaria la descarga próxima a los receptores postsinápticos. Esta organización ordenada de la sinapsis depende en parte de las **neurexinas**, proteínas unidas a la membrana de la neurona presináptica que se acoplan con los receptores para neurexina en la membrana de la neurona postsináptica. En muchos vertebrados, las neurexinas son producidas por un solo gen que codifica la isoforma α. No obstante, en ratones y seres humanos éstas se hallan codificadas por tres genes y se generan isoformas α y β. Cada uno de los genes tiene dos regiones reguladoras y abundantes cortes y pegados alternativos de las moléculas de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). De esta manera, se producen más de 100 neurexinas diferentes. Esto abre la posibilidad de que las neurexinas no sólo mantengan unidas las sinapsis, sino también representan un mecanismo para la generación de especificidad sináptica.

Como se explica en el capítulo 2, la gemación, la fusión y la descarga del contenido de las vesículas con recuperación subsiguiente de la membrana de la vesícula son procesos fundamentales que ocurren en la mayoría de las células, si no en todas. Por tanto, la secreción de neurotransmisor en las sinapsis y la recuperación concurrente de la membrana son formas especializadas de procesos generales de exocitosis y endocitosis. Los detalles de los procesos por los cuales se fusionan las vesículas sinápticas con la membrana celular aún están en estudio. Implican a la proteína **lazo-v sinaptobrevina** en la membrana de la vesícula que se fija con la proteína **lazo-t sintaxina** en la membrana celular; en el proceso también participa un complejo multiproteínico regulado por pequeñas trifosfatasas de guanosina (GTPasas), como rab3 (fig. 6-5). La sinapsis comienza en la célula presináptica y no en la postsináptica. La compuerta de un solo sentido en las sinapsis es necesaria para la función neural ordenada.

El recuadro clínico 6-1 describe cómo las neurotoxinas pueden alterar la liberación de transmisor en el sistema nervioso central o en la unión neuromuscular.

FENÓMENOS ELÉCTRICOS EN LAS NEURONAS POSTSINÁPTICAS

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES

La penetración de una neurona motora α es un buen ejemplo de las técnicas usadas para estudiar la actividad eléctrica

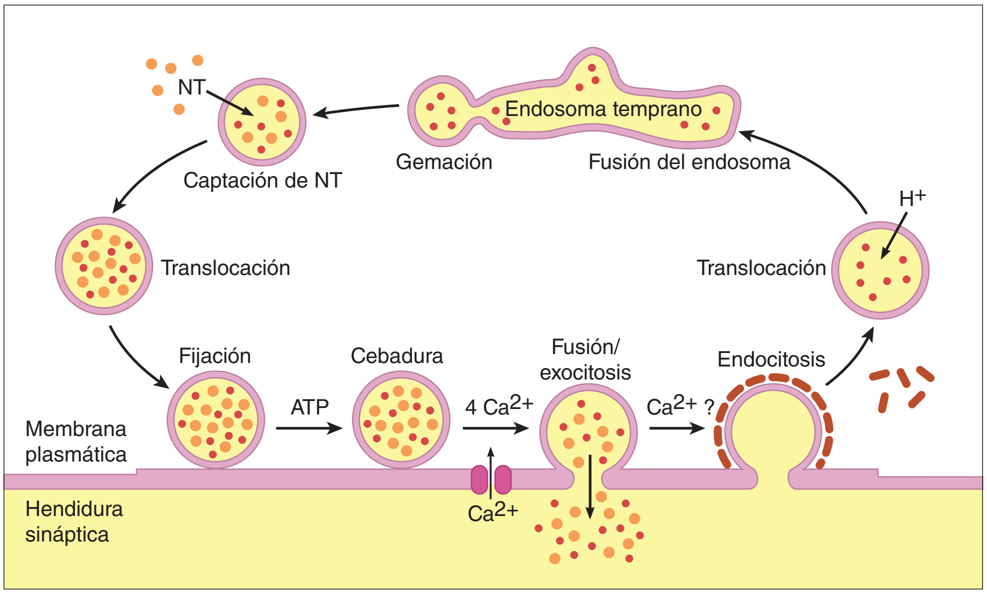


FIGURA 6-4 **Ciclo de las vesículas sinápticas pequeñas en las terminaciones nerviosas presinápticas.** Las vesículas se desprenden del endosoma temprano y luego se llenan con neurotransmisor (NT, arriba a la izquierda). Luego se desplazan a la membrana plasmática, se fijan y se ceban. Cuando llega un potencial de acción a la terminación, la entrada de iones calcio (Ca^{2+}) induce la fusión y la exocitosis del contenido de los gránulos a la hendidura sináptica. La pared de la vesícula se cubre con clatrina y la vesícula es captada por endocitosis. Ya en el citoplasma se fusiona con el endosoma temprano y el ciclo está listo para repetirse. ATP, trifosfato de adenosina. (Reproducida con autorización de Sdhof TC: The synaptic vesicle cycle: A cascade of proteinprotein interactions. Nature, 1995;375:645. Derechos de autor Macmillan Magazines.)

postsináptica. Se logra mediante la introducción de un microelectrodo a través de la porción ventral de la médula espinal. La punción de una membrana celular se detecta por la aparición de una diferencia de potencial constante de 70 mV entre el microelectrodo y un electrodo fuera de la célula. Esta última puede identificarse como una neurona motora espinal mediante la estimulación de la raíz ventral apropiada y la observación de la actividad eléctrica de la célula. Esta estimulación inicia un impulso antidrómico (cap. 4) que se conduce al cuerpo y se detiene en ese punto. Por tanto, la presencia de un potencial de acción en la célula después de la estimulación antidrómica indica que la célula penetrada es una neurona motora α. La estimulación de una raíz aferente dorsal (neurona sensitiva) puede usarse para estudiar los fenómenos excitadores e inhibidores en las neuronas motoras α (fig. 6-6).

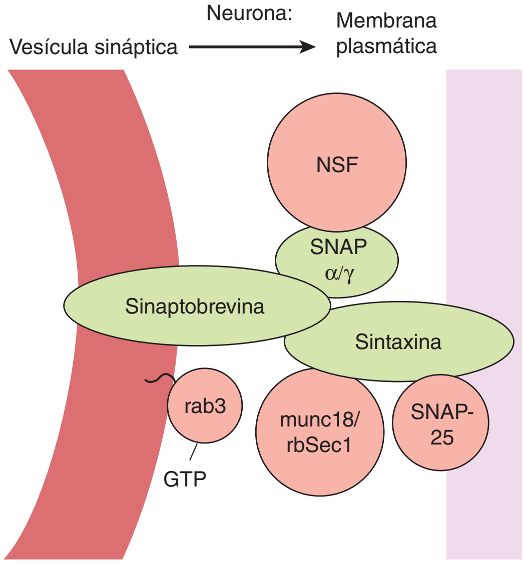


FIGURA 6-5 **Principales proteínas que interactúan para producir la fijación y fusión de la vesícula sináptica en las terminaciones nerviosas.** (Reproducida con autorización de Ferro-Novick S, John R: Vesicle fusion from yeast to man. Nature 1994;370:191. Derechos de autor Macmillan Magazines.)

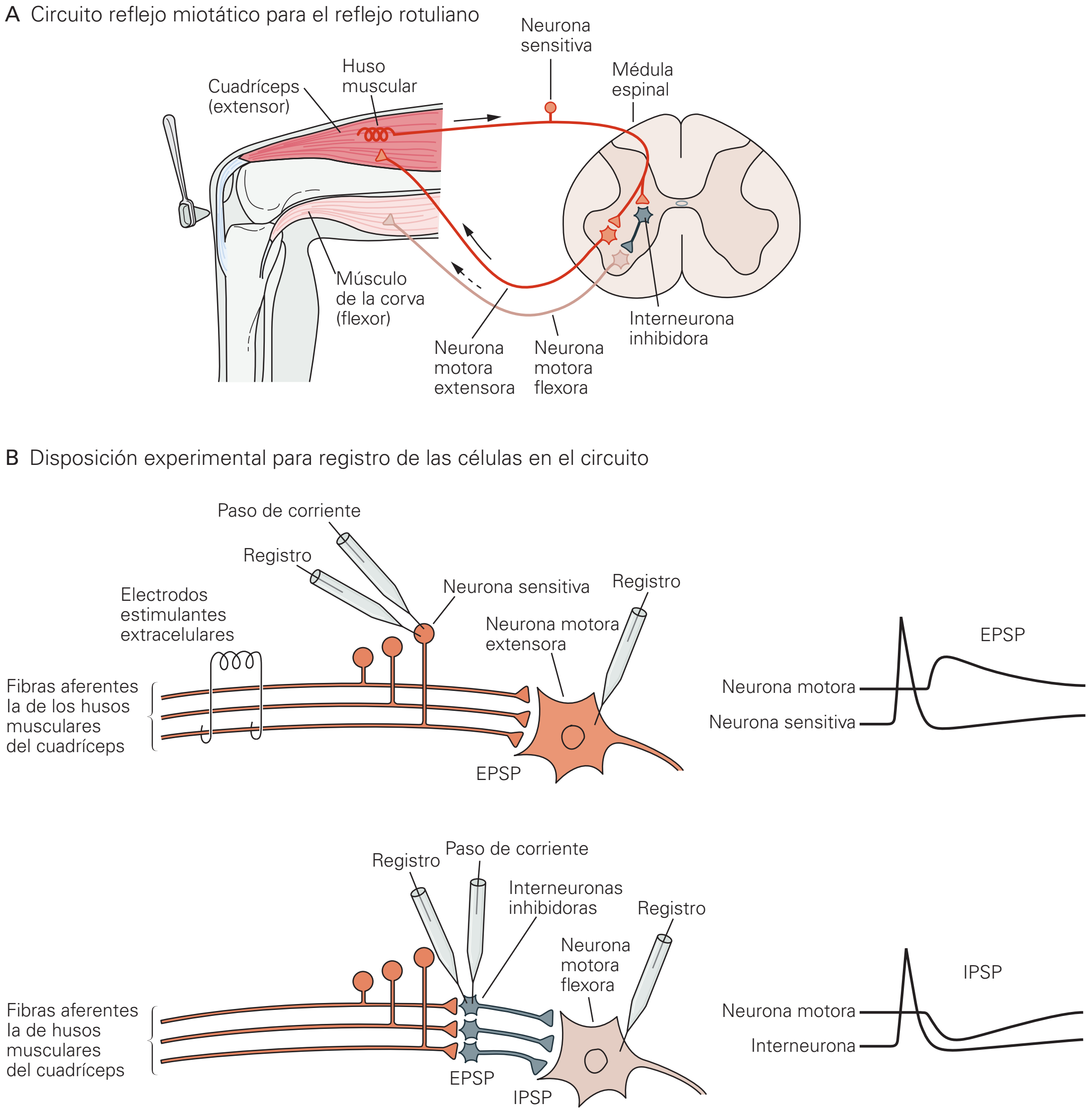
Cuando un impulso llega a las terminaciones presinápticas, hay un intervalo de al menos 0.5 ms, el **retraso sináptico**, antes de obtener una respuesta en la neurona postsináptica. Es el tiempo que tarda el mediador sináptico en liberarse y actuar sobre la membrana de la célula postsináptica. A causa de esto, la conducción a lo largo de una cadena de neuronas es más lenta si hay muchas sinapsis en serie que cuando sólo hay unas cuantas. Como el tiempo mínimo para la transmisión a través de una sinapsis es 0.5 ms, también es posible saber si una vía refleja determinada es monosináptica o polisináptica (contiene más de una sinapsis) con la medición del retraso en la transmisión de una raíz dorsal a la ventral a través de la médula espinal.

Por lo general, un solo estímulo aplicado a los nervios sensitivos no genera un potencial de acción propagado en la neurona postsináptica. En lugar de eso, la estimulación produce una despolarización parcial transitoria o una hiperpolarización transitoria. La respuesta inicial de despolarización originada por un solo estímulo apropiado comienza unos 0.5 ms después que el impulso aferente entra en la médula espinal. Alcanza su nivel máximo 11.5 ms después y luego declina de forma exponencial. Durante este potencial, la excitabilidad de la neurona a otros estímulos aumenta y, por consiguiente, el potencial se llama **potencial postsináptico excitador** (**EPSP**) (fig. 6-6).

RECUADRO CLÍNICO 6-1

Toxinas botulínica y tetánica

Varias toxinas letales que bloquean la liberación de neurotransmisores son endopeptidasas de cinc, que dividen y, por tanto, desactivan las proteínas del complejo de fusión-exocitosis. La **toxina tetánica** y las **toxinas botulínicas** B, D, F y G actúan sobre la sinaptobrevina, y la toxina botulínica C se desempeña en la sintaxina. Las toxinas botulínicas A y B actúan sobre SNAP-25. El cuadro clínico de la toxina tetánica incluye parálisis espástica por el bloqueo de la liberación del transmisor presináptico en el sistema nervioso central; el botulismo causa parálisis flácida porque bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Sin embargo, como aspecto positivo, la inyección local de pequeñas dosis de toxina botulínica (botox) es eficaz en el tratamiento de varios trastornos caracterizados por hiperactividad muscular. Los ejemplos incluyen la inyección en el esfínter esofágico inferior para aliviar la acalasia y la inyección en los músculos faciales para eliminar arrugas.


A Circuito reflejo miotático para el reflejo rotuliano

B Disposición experimental para registro de las células en el circuito

Neurona sensitiva
Cuadríceps (extensor)
Huso muscular
Médula espinal
Músculo de la corva (flexor)
Neurona motora extensora
Neurona motora flexora
Interneurona inhibidora
Paso de corriente
Registro
Electrodos estimulantes extracelulares
Neurona sensitiva
Registro
Neurona motora extensora
Fibras aferentes la de los husos musculares del cuadríceps
EPSP
EPSP
Neurona motora
Neurona sensitiva
Registro
Paso de corriente
Interneuronas inhibidoras
Registro
Neurona motora flexora
Fibras aferentes la de husos musculares del cuadríceps
EPSP
IPSP
IPSP
Neurona motora
Interneurona

FIGURA 6-6 Las conexiones sinápticas excitadoras e inhibidoras que median el reflejo miotático son ejemplos de circuitos típicos dentro del sistema nervioso central (SNC). A) La neurona sensitiva receptora de estiramiento del músculo cuadríceps establece una conexión excitadora con la neurona motora extensora del mismo músculo y con una interneurona inhibidora que se proyecta a las neuronas motoras flexoras que inervan el músculo de la corva antagonista. **B)** Disposición experimental para estudiar la excitación y la inhibición de la neurona motora extensora. El panel superior muestra dos estrategias para inducir un potencial postsináptico excitador (despolarizante), o EPSP, en la neurona motora extensora: la estimulación eléctrica de todo el nervio aferente la con electrodos extracelulares y una corriente intracelular que pasa por un electrodo insertado en el cuerpo celular de una neurona sensitiva. El panel inferior muestra que la corriente que pasa por una interneurona inhibidora genera un potencial postsináptico inhibidor (hiperpolarizante), o IPSP, en la neurona motora flexora. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

El potencial postsináptico excitador se produce por despolarización de la membrana celular postsináptica que está justo bajo la terminación presináptica. El transmisor excitador abre los conductos de iones de sodio (Na^+) o de calcio en la membrana postsináptica y origina una corriente hacia el interior. El área del flujo de corriente así creada es tan pequeña que no drena la carga positiva suficiente para despolarizar toda la membrana. En lugar de eso, se inscribe un potencial postsináptico excitador. Este último, producido por la actividad en un botón sináptico, es pequeño pero se suman las despolarizaciones generadas por cada uno de los botones activos.

Los potenciales postsinápticos excitadores se producen por estimulación de algunos puntos de entrada, pero la estimulación de otros sitios origina respuestas de hiperpolarización. Como los potenciales postsinápticos excitadores, éstos alcanzan su nivel máximo 11.5 ms después del estímulo y disminuyen de manera exponencial. Durante este potencial, la excitabilidad de la neurona a otros estímulos se reduce; por consiguiente, se conoce como **potencial postsináptico inhibidor** (**IPSP**) (fig. 6-6).

Un potencial postsináptico inhibidor puede producirse por un aumento localizado en el transporte de iones cloro (Cl^-). Cuando un botón sináptico inhibidor se activa, el transmisor liberado induce la abertura de conductos de iones cloro en el área de la membrana celular postsináptica bajo el botón. El cloro se desplaza a favor de su gradiente de concentración. El efecto neto es la transferencia de carga negativa a la célula, por lo que aumenta el potencial de membrana.

La menor excitabilidad de la membrana del nervio durante el potencial postsináptico inhibidor se debe al desplazamiento del potencial de membrana en sentido contrario al nivel de activación. Por consiguiente, se requiere mayor actividad excitadora (despolarizante) para llegar al nivel de activación. El hecho de que el potencial postsináptico inhibidor esté mediado por iones cloro puede demostrarse con la repetición del estímulo mientras se varía el potencial de membrana en reposo de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana se halla en E_{Cl}, el potencial desaparece (fig. 6-7) y con potenciales de membrana más negativos, se torna positivo (**potencial de inversión**).

Como los potenciales postsinápticos inhibidores son hiperpolarizaciones netas, quizá se generen por alteraciones en otros conductos iónicos de la neurona. Por ejemplo, pueden producirse por la abertura de conductos del ion potasio (K^+), con salida de este ion de la célula postsináptica, o por cierre de los conductos de sodio o calcio.

SUMA TEMPORAL Y ESPACIAL

La suma puede ser temporal o espacial (fig. 6-8). La **suma temporal** ocurre si estímulos aferentes repetidos causan nuevos potenciales postsinápticos excitadores antes que el previo haya decaído. Una mayor constante de tiempo para dichos potenciales brinda mayor oportunidad para la sumatoria. Cuando hay actividad en más de un botón sináptico al mismo tiempo, aparece la **suma espacial**, y la actividad de un botón sináptico se añade a la de otro hasta aproximarse al nivel de activación. Por tanto, el potencial postsináptico excitador no es una respuesta de todo o nada, sino que su tamaño es proporcional a la fuerza del estímulo aferente.

También existe suma espacial de potenciales postsinápticos inhibidores, como se muestra por el tamaño creciente en la respuesta, conforme aumenta la fuerza de una salva aferente inhibidora; asimismo, hay suma temporal de estos potenciales postsinápticos inhibidores.

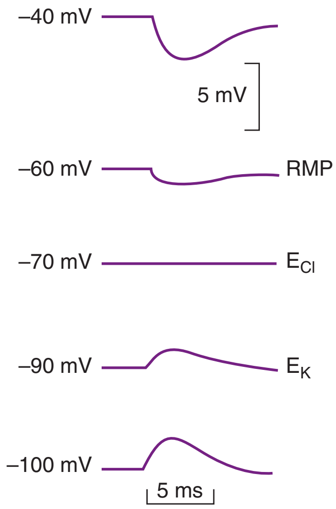


FIGURA 6-7 El potencial postsináptico inhibidor (IPSP) se debe al aumento de la entrada de cloro durante la estimulación. Esto puede demostrarse mediante la repetición del estímulo mientras se varía el potencial de membrana en reposo (RMP) de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana es E_{Cl}, el potencial desaparece; con potenciales más negativos, se vuelve positivo (inversión de potencial).

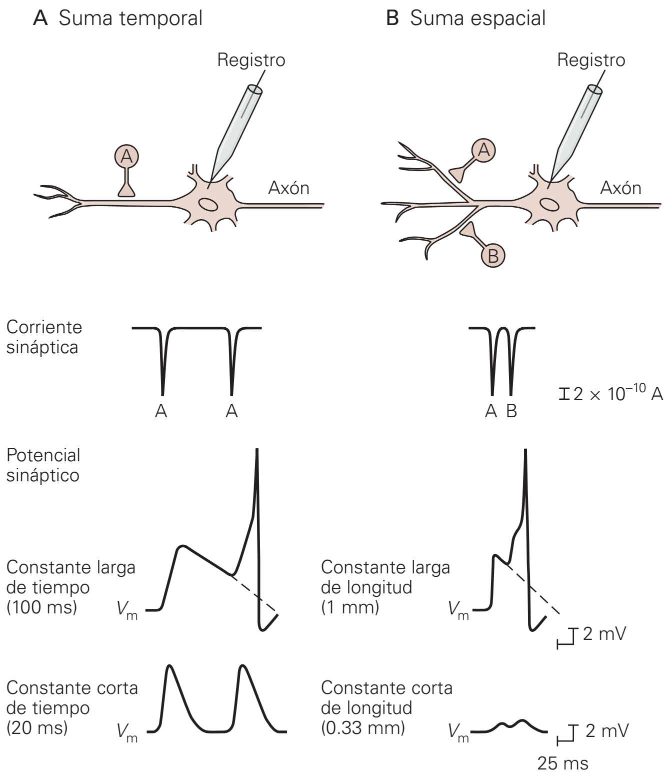


FIGURA 6-8 Las neuronas centrales integran diversas señales sinápticas a través de la suma temporal y espacial. A) La constante de tiempo de la neurona postsináptica afecta la amplitud de la despolarización causada por los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) consecutivos generados por una sola neurona presináptica. **B)** La constante de duración de una célula postsináptica afecta la amplitud de dos EPSP producidos por dos neuronas presinápticas, A y B. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS LENTOS

Además de los potenciales postsinápticos excitadores y los potenciales postsinápticos inhibidores descritos antes, se han descrito ambos en ganglios autonómicos; músculo cardiaco y liso, y en neuronas corticales. Estos potenciales postsinápticos tienen una latencia de 100 a 500 ms y duran varios segundos. Por lo general, los EPSP largos se deben a decrementos en la conductancia para los iones potasio, y los IPSP lentos surgen por aumentos en la conductancia del potasio.

GENERACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN LA NEURONA POSTSINÁPTICA

La interrelación constante entre la actividad excitadora e inhibidora en la neurona postsináptica da lugar a un potencial de membrana fluctuante que es la suma algebraica de la actividad hiperpolarizante y despolarizante. Por tanto, el cuerpo de la neurona actúa como algún tipo de integrador. Cuando se obtienen los 10 a 15 mV de despolarización suficientes para llegar al nivel de activación, se produce una espiga propagada. Sin embargo, la descarga de la neurona es un poco más complicada que esto. En las neuronas motoras, la parte de la célula con el umbral más bajo para la producción de un potencial de acción completo es el **segmento inicial**, la parte del axón en y justo debajo del montecillo axónico. Este segmento no mielinizado se despolariza o hiperpolariza de manera electrotónica por los vertederos de corriente y las fuentes que están bajo los botones sinápticos excitadores e inhibidores. Es la primera parte de la neurona en activarse y su descarga se propaga en dos sentidos: por el axón y de regreso al cuerpo celular. Es probable que esta activación retrógrada del cuerpo tenga importancia a fin de “limpiar el terreno” para la renovación subsiguiente de la interacción entre actividad excitadora e inhibidora de la célula.

FUNCIÓN DE LAS DENDRITAS

Durante muchos años, la idea estándar ha sido que las dendritas son sólo las fuentes o vertederos de corriente que cambian el potencial de membrana por mecanismos electrotónicos en el segmento inicial; o sea, que son meras extensiones del cuerpo que amplían la superficie disponible para la integración. Cuando el árbol dendrítico de una neurona es extenso y en él terminan múltiples botones presinápticos, hay sitio para una gran interacción de actividad inhibidora y excitadora.

Ahora ya está bien establecido que las dendritas contribuyen a la función neural de modos más complejos. Pueden registrarse potenciales de acción en las dendritas. En muchos casos, éstos se originan en el segmento inicial y se conducen de manera retrógrada, pero en algunas dendritas se inician potenciales de acción propagados. La investigación adicional demostró la maleabilidad de las espinas dendríticas. Estas últimas aparecen, cambian e incluso desaparecen en cuestión de minutos y horas, no días y meses. Además, aunque la síntesis de proteína ocurre sobre todo en el cuerpo con su núcleo, las cadenas de mRNA migran hacia las dendritas. Ahí, cada una puede relacionarse con un ribosoma individual en una espina dendrítica y producir proteínas, lo cual altera los efectos de las señales provenientes de sinapsis individuales en la espina. Los cambios en las espinas dendríticas se han implicado en la motivación, el aprendizaje y la memoria a largo plazo.

TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

En las uniones sinápticas donde la transmisión es eléctrica, el impulso que llega a la terminal presináptica genera un potencial postsináptico excitador en la célula postsináptica que tiene una latencia mucho más corta que el EPSP en la sinapsis con transmisión química por el puente de baja resistencia entre ambas células. En las sinapsis conjuntas, ocurre una respuesta postsináptica mediada por sustancias químicas, tanto con latencia corta como con latencia prolongada.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN EN LAS SINAPSIS

INHIBICIONES DIRECTA E INDIRECTA

La inhibición en el sistema nervioso central puede ser postsináptica o presináptica. La **inhibición postsináptica** durante un potencial postsináptico inhibidor se denomina **inhibición directa** porque no es consecuencia de descargas previas de la neurona postsináptica. Hay varias formas de **inhibición indirecta**, la cual se debe a los efectos de la descarga previa en la neurona postsináptica. Por ejemplo, la célula postsináptica puede ser resistente a la excitación porque acaba de activarse y se encuentra en el periodo refractario. También es menos excitable durante la poshiperpolarización. En las neuronas espinales, sobre todo después de activaciones repetidas, esta poshiperpolarización puede ser grande y prolongada.

INHIBICIÓN POSTSINÁPTICA EN LA MÉDULA ESPINAL

Se sabe que varias vías en el sistema nervioso median la inhibición postsináptica; aquí se presenta un ejemplo ilustrativo. Las fibras aferentes de los husos musculares (receptores de estiramiento) en el músculo esquelético se proyectan directamente a las neuronas motoras espinales de las unidades motoras que inervan al mismo músculo (fig. 6-6). Los impulsos en esta fibra aferente producen potenciales postsinápticos excitadores y, con la suma de éstos, respuestas propagadas en las neuronas motoras postsinápticas. Al mismo tiempo se generan potenciales postsinápticos inhibidores en las neuronas motoras que inervan los músculos antagónicos, los cuales tienen una interneurona entre la fibra aferente y la neurona motora. Por tanto, la actividad de las fibras aferentes de los husos musculares excita las neuronas motoras que inervan al músculo del cual provienen los impulsos e inhibe las que inervan a sus antagonistas (**inervación recíproca**).

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN PRESINÁPTICA

Otro tipo de inhibición que ocurre en el sistema nervioso central es la **inhibición presináptica**, un proceso mediado por neuronas cuyas terminales se hallan en terminaciones excitadoras, forman **sinapsis** axoaxónicas (fig. 6-3). Las neuronas encargadas de la inhibición postsináptica y presináptica se comparan en la figura 6-9. Se han descrito tres mecanismos de inhibición presináptica. Primero, la activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia del ion cloro y está demostrado que esto disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora (fig. 6-10). A su vez, esto reduce la entrada de iones calcio y, por consiguiente, la cantidad de transmisor excitador liberado. También se abren los conductos de calcio activados por voltaje y la salida consecuente de iones potasio disminuye la entrada de calcio. Por último, hay evidencia de inhibición directa de la liberación del transmisor, independiente de la entrada de iones calcio a la terminación excitadora.

El primer transmisor demostrado como generador de inhibición presináptica fue el ácido aminobutírico. Con la activación mediante los receptores ácido aminobutírico A ($GABA_A$), dicho ácido aumenta la conductancia de iones cloro. Asimismo, hay receptores ácido aminobutírico B ($GABA_B$) en la médula espinal y parece que median la inhibición presináptica a través de una proteína G que induce un aumento en la conductancia de iones potasio. Baclofén, un agonista de $GABA_B$, es eficaz en el tratamiento de la espasticidad por lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple, sobre todo cuando se administra por vía intratecal con una bomba implantada. Otros transmisores también median la inhibición presináptica por efectos mediados por la proteína G en los conductos de calcio y potasio.

Por el contrario, la **facilitación presináptica** se genera cuando el potencial de acción se prolonga (fig. 6-10) y los conductos de calcio permanecen abiertos por más tiempo. Ya se estudiaron con detalle los fenómenos moleculares que originan la facilitación presináptica mediada por serotonina en el caracol de mar *Aplysia*. La serotonina liberada en una terminación axoaxónica aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en el interior de la neurona, y la fosforilación resultante de un grupo de conductos de potasio cierra los conductos, lo cual disminuye la velocidad de repolarización y prolonga el potencial de acción.

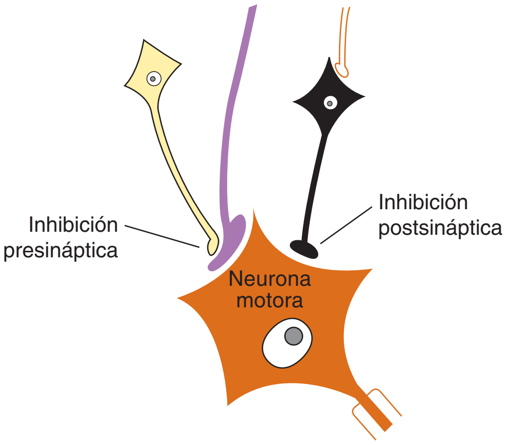


FIGURA 6-9 Disposición de las neuronas que producen inhibición presináptica y postsináptica. Se muestra la neurona que ejerce inhibición presináptica, la cual termina en un botón sináptico excitador. Muchas de estas neuronas en realidad finalizan en un punto más alto del axón de la célula excitadora.

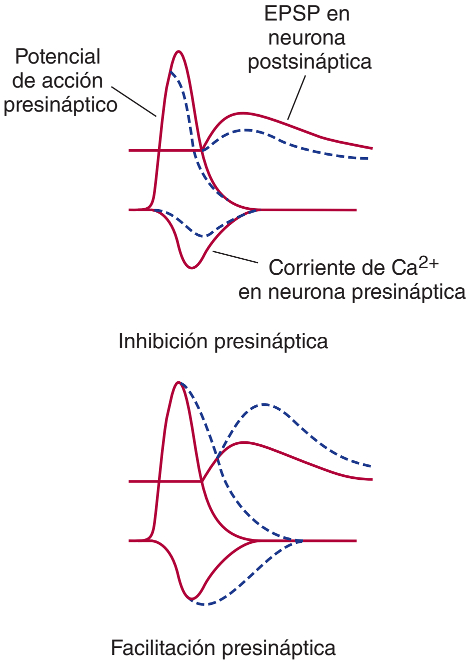


FIGURA 6-10 Efectos de la inhibición y la facilitación presinápticas en el potencial de acción y la corriente de iones calcio (Ca^{2+}) en la neurona presináptica y el potencial postsináptico excitador (EPSP) en la neurona postsináptica. En ambos casos, las líneas continuas representan los controles y, las punteadas, los registros obtenidos durante la inhibición o la facilitación. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

ORGANIZACIÓN DE LOS SISTEMAS INHIBIDORES

Por lo general, la inhibición presináptica y postsináptica surgen por estimulación de algunos sistemas que convergen en una neurona postsináptica determinada (inhibición aferente). Las neuronas también pueden inhibirse a sí mismas mediante retroalimentación negativa (inhibición por retroalimentación negativa). Por ejemplo, cada neurona motora espinal emite de modo regular una colateral recurrente que establece sinapsis con una interneurona inhibidora, la cual termina en el cuerpo celular de la neurona espinal y otras neuronas motoras espinales (fig. 6-11). Esta neurona inhibidora particular a veces se llama célula de Renshaw en honor de su descubridor. Los impulsos generados en la neurona motora activan la interneurona inhibidora para que secrete mediadores inhibidores y esto disminuye la velocidad o detiene las descargas de la neurona motora. Se presenta inhibición similar mediante colaterales recurrentes en la corteza cerebral y el sistema límbico. Es probable que la inhibición presináptica por vías descendentes que terminan en vías aferentes del asta dorsal, participen en la activación de la transmisión del dolor.

En el cerebelo se observa otro tipo de inhibición. En esta parte del encéfalo, la estimulación de las “células en canasta” origina un potencial postsináptico inhibidor en las células de Purkinje. Sin embargo, las “células en canasta” y las células de Purkinje se

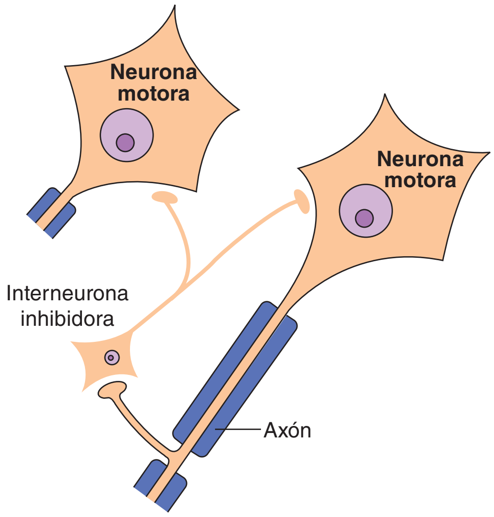


FIGURA 6-11 **Inhibición por retroalimentación negativa de una neurona motora espinal a través de una interneurona inhibidora (célula de Renshaw).**

activan con el mismo estímulo excitador de fibras paralelas. Se supone que esta disposición, llamada inhibición de alimentación anterógrada, limita la duración de la excitación producida por cualquier salva aferente determinada.

SUMA Y OCLUSIÓN

Como se indicó antes, los axones de la mayoría de las neuronas emiten descargas a muchas otras neuronas. Por el contrario, cualquier neurona recibe información de muchas otras (convergencia).

En la red nerviosa hipotética mostrada en la figura 6-12, las neuronas A y B convergen en X, y la neurona B diverge en X y Y. Un estímulo aplicado a A o B da lugar a un potencial postsináptico excitador en X. Si se estimulan A y B al mismo tiempo y se generan potenciales de acción, se producirán dos áreas de despolarización en X y sus acciones se sumarán. El potencial postsináptico excitador resultante en X será dos veces mayor que el originado por la estimulación de A o B solas y el potencial de membrana alcanzará el nivel de activación de X. El efecto de la despolarización causada por el impulso en A se agrega al generado por la actividad en B y viceversa; se produjo suma espacial. En este caso, Y no se activó, pero su excitabilidad aumentó y es más fácil que la acción de la neurona C active la neurona Y durante el potencial postsináptico excitador. Por ende, se dice que Y está en el **margen subliminal** de X. Desde un punto de vista más general, las neuronas se hallan en el margen subliminal si no descargan con una salva aferente (no en la **zona de descarga**), pero tienen aumento de la excitabilidad. Las neuronas que muestran pocos botones activos que terminan en ellas, están en el margen subliminal, y las que tienen muchos se encuentran en la zona de descarga. Los impulsos inhibidores muestran similitudes en la facilitación temporal y espacial, así como en los efectos del margen subliminal.

Si se producen potenciales de acción repetidos en la neurona B, X y Y emitirán descargas como resultado de la suma temporal de los potenciales postsinápticos excitadores que se generan.

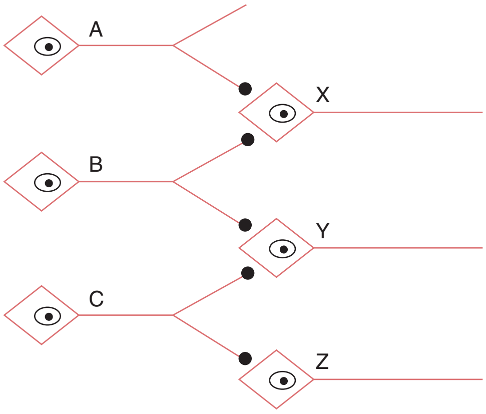


FIGURA 6-12 **Red nerviosa sencilla.** Las neuronas A, B y C tienen terminaciones excitadoras sobre las neuronas X, Y y Z.

Cuando C recibe estímulos repetidos, Y y Z originan descargas. Si B y C se activan varias veces al mismo tiempo, también hay liberación de X, Y y Z. Por tanto, la respuesta a la estimulación de B y C juntas no es tan grande como la suma de las respuestas a la estimulación de B y C por separado, ya que B y C terminan en la neurona Y. Esta disminución de la respuesta esperada se llama **oclusión** y se debe a las fibras presinápticas que comparten neuronas postsinápticas.

TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR: UNIÓN NEUROMUSCULAR

ANATOMÍA

Conforme el axón que inerva una fibra muscular esquelética se aproxima a su terminación, pierde su vaina de mielina y se divide en varios botones terminales, o placas terminales (fig. 6-13). La placa terminal contiene muchas vesículas pequeñas claras con acetilcolina, el transmisor en estas uniones. Las terminaciones se ajustan en **pliegues de la unión**, que son depresiones en la **placa terminal motora**, la porción engrosada de la membrana muscular en la unión. El espacio entre el nervio y la membrana muscular engrosada es comparable con la hendidura sináptica en las sinapsis. La estructura completa se conoce como **unión neuromuscular** o **mioneural**. Sólo una fibra nerviosa termina en cada placa terminal, sin convergencia de entradas múltiples.

SECUENCIA DE FENÓMENOS DURANTE LA TRANSMISIÓN

Los fenómenos que aparecen durante la transmisión de impulsos del nervio motor al músculo son similares a los que ocurren en las sinapsis entre neuronas (fig. 6-14). El impulso que llega al final de la neurona motora aumenta la permeabilidad de sus terminaciones al calcio. Los iones calcio entran en las terminaciones y activan un aumento marcado en la exocitosis de las vesículas que contienen acetilcolina. Esta última difunde a los receptores nicotínicos para acetilcolina de tipo muscular, que se hallan

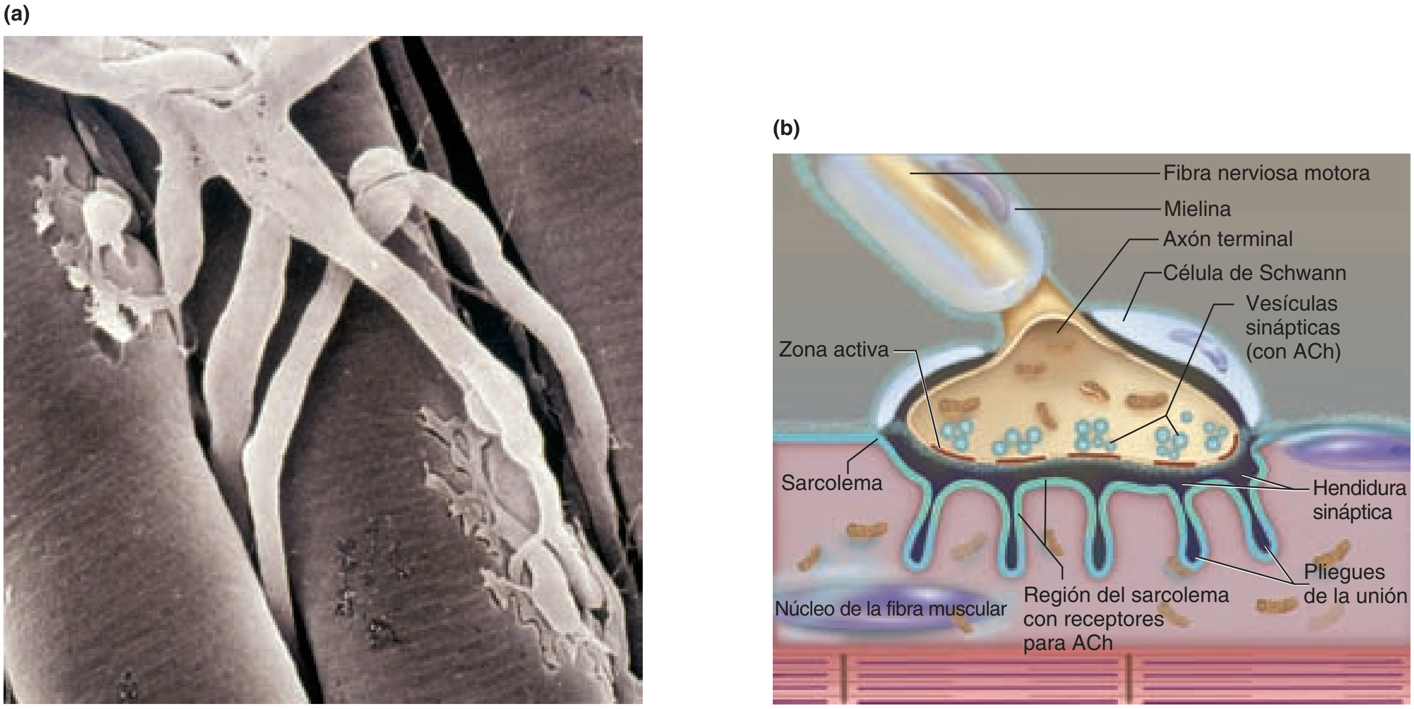


FIGURA 6-13 Unión neuromuscular. (a) Micrografía electrónica de barrido que muestra ramificación de los axones motores con terminaciones incrustadas en las hendiduras de la superficie de la fibra muscular. **(b)** Estructura de una unión neuromuscular. ACh, acetilcolina. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

concentrados en las partes superiores de los pliegues de la unión en la membrana de la placa terminal motora. La unión de la acetilcolina con estos receptores aumenta la conductancia a los iones sodio y potasio de la membrana; la entrada consecuente de iones sodio genera un potencial despolarizante, el **potencial de placa terminal**. El vertedero de corriente creado con este potencial local despolariza la membrana muscular adyacente hasta su nivel de activación. Luego, la acetilcolina se elimina de la hendidura sináptica por acción de la acetilcolinesterasa, cuya concentración en la unión neuromuscular es alta. Se generan potenciales de acción a ambos lados de la placa terminal y se conducen en ambos sentidos a partir de la placa terminal, a lo largo de la fibra muscular. A su vez, el potencial de acción muscular inicia la contracción muscular, como se describe en el capítulo 5.

POTENCIAL DE LA PLACA TERMINAL

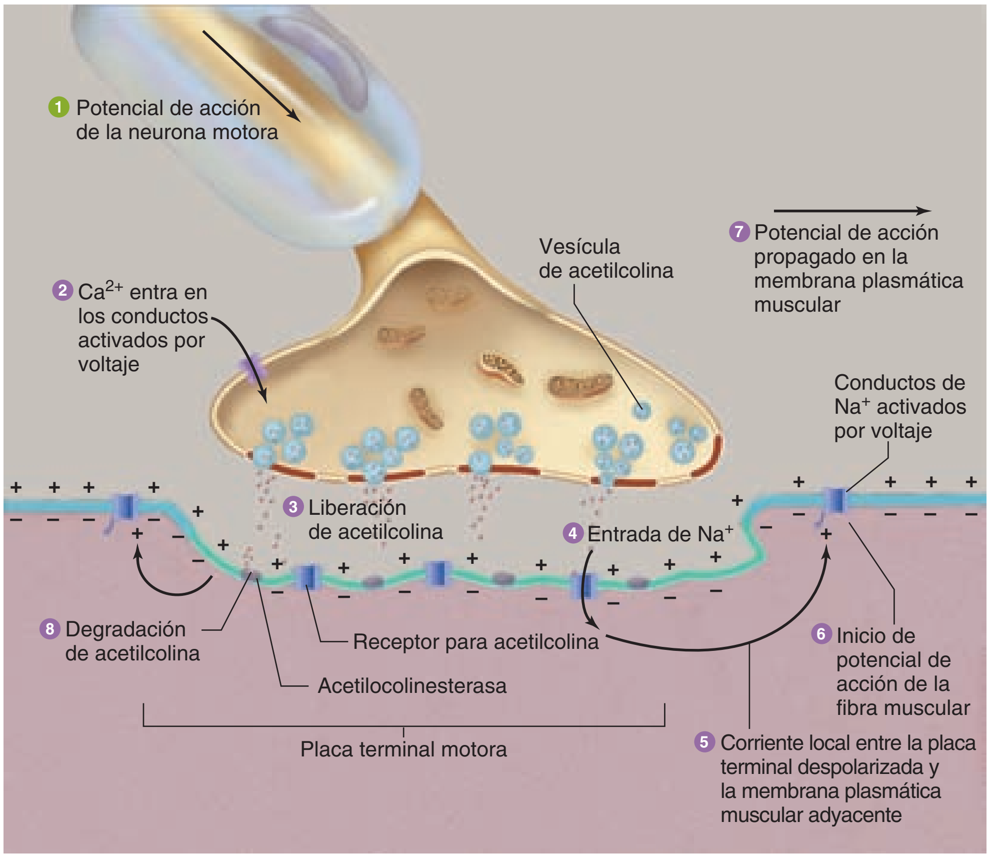
Una placa terminal humana promedio contiene entre 15 y 40 millones de receptores para acetilcolina. Cada impulso nervioso libera cerca de 60 vesículas de acetilcolina y cada una contiene casi 10 000 moléculas del neurotransmisor. Esta cantidad es suficiente para producir un potencial de placa terminal completo. Por tanto, de manera regular aparece una respuesta propagada en el músculo y esta respuesta intensa oscurece el potencial de la placa terminal. Sin embargo, el potencial de la placa terminal puede verse si se vence el factor de seguridad de 10 veces y el potencial se reduce a un tamaño insuficiente para inducir la activación en la membrana muscular adyacente. Esto puede llevarse a cabo con el suministro de pequeñas dosis de curare, un fármaco que compite con la acetilcolina por la unión con los receptores nicotínicos para acetilcolina tipo muscular. Entonces la respuesta se registra sólo en la región de la placa terminal y disminuye de manera exponencial conforme se aleja de ésta. En estas condiciones, puede mostrarse que los potenciales de la placa terminal experimentan una suma temporal.

LIBERACIÓN CUÁNTICA DE TRANSMISOR

Pequeños cuantos (paquetes) de acetilcolina se liberan al azar de la membrana celular nerviosa en reposo. Cada uno produce una espiga despolarizante diminuta llamada **potencial miniatura de la placa terminal**, con amplitud cercana a 0.5 mV. El tamaño de los cuantos de acetilcolina liberados de esta manera varía de modo directo con respecto a la concentración de iones calcio y de manera inversa en relación con la concentración de iones magnesio (Mg^{2+}) en la placa terminal. Cuando un impulso nervioso llega a la terminación, el número de cuantos liberados aumenta en varios órdenes de magnitud, y el resultado es el potencial grande de la placa terminal que rebasa el nivel de activación de la fibra muscular.

La liberación cuántica de acetilcolina similar a la que se ve en la unión mioneural, se ha observado también en otras sinapsis colinérgicas, y es probable que haya liberación cuántica de otros transmisores en uniones sinápticas noradrenérgicas, glutaminérgicas y otras.

En los recuadros clínicos 6-2 y 6-3, se describen dos enfermedades de la unión neuromuscular, la miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton, respectivamente.



① Potencial de acción de la neurona motora
② Ca^{2+} entra en los conductos activados por voltaje
Vesícula de acetilcolina
⑦ Potencial de acción propagado en la membrana plasmática muscular
Conductos de Na^+ activados por voltaje
③ Liberación de acetilcolina
④ Entrada de Na^+
⑧ Degradación de acetilcolina
Receptor para acetilcolina
Acetilocolinesterasa
⑥ Inicio de potencial de acción de la fibra muscular
Placa terminal motora
⑤ Corriente local entre la placa terminal despolarizada y la membrana plasmática muscular adyacente

FIGURA 6-14 Fenómenos en la unión neuromuscular que conducen a un potencial de acción en la membrana plasmática de la fibra muscular. Aunque el potasio sale de la célula muscular cuando se abren los receptores para acetilcolina (ACh), dominan la entrada de sodio y la despolarización. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

TERMINACIONES NERVIOSAS EN EL MÚSCULO LISO Y CARDIACO

ANATOMÍA

Las neuronas posganglionares de los diversos tipos de músculo liso que se han estudiado con detalle tienen abundantes ramificaciones y entran en contacto estrecho con las células musculares (fig. 6-15). Algunas de estas fibras nerviosas contienen vesículas claras que son colinérgicas, mientras que otras poseen las vesículas características de centro denso que contienen noradrenalina. No hay placas terminales identificables ni otras especializaciones postsinápticas. Las fibras nerviosas corren a lo largo de las membranas de las células musculares y a veces forman hendiduras en su superficie. Las múltiples ramas de las neuronas noradrenérgicas, y tal vez de las colinérgicas, están tachonadas con crecimientos (**varicosidades**) y contienen vesículas sinápticas (fig. 6-15). En las neuronas noradrenérgicas, las varicosidades se hallan a intervalos de unos 5 μm, hasta con 20 000 varicosidades por neurona. Parece que el transmisor se libera de cada varicosidad; o sea, en muchos sitios a lo largo del axón. Esta disposición permite que una neurona inerve muchas células efectoras. El tipo de contacto en el que una neurona forma una sinapsis en la superficie de otra neurona o en una célula muscular lisa y luego continúa para hacer contactos similares con otras células, se llama **sinapsis al paso**.

En el corazón, las fibras nerviosas colinérgicas y noradrenérgicas terminan en el nodo sinoauricular, el nodo auriculoventricular y el haz de His. Las fibras noradrenérgicas también inervan al músculo ventricular. Se desconoce la naturaleza exacta de las terminaciones en el tejido nodal. En el ventrículo, los contactos entre las fibras noradrenérgicas y las fibras musculares cardiacas se parecen a las que se encuentran en el músculo liso.

POTENCIALES DE LA UNIÓN

En los músculos lisos en los que la descarga noradrenérgica es excitadora, la estimulación de los nervios noradrenérgicos hace posibles despolarizaciones parciales leves que parecen pequeños potenciales de placa terminal y se llaman **potenciales de unión excitadores** (**EJP**). Estos potenciales se suman con los estímulos repetidos. Se observan potenciales de unión excitadores similares en tejidos excitados por descargas colinérgicas. En los tejidos inhibidos por estímulos noradrenérgicos, se generan **potenciales inhibidores de la unión** (**IJP**) mediante la estimulación de los nervios noradrenérgicos. Los potenciales de la unión se diseminan por mecanismos electrotónicos.

RECUADRO CLÍNICO 6-2

Miastenia grave

La **miastenia grave** es una enfermedad intensa, a veces letal, en la que los músculos esqueléticos se encuentran débiles y se cansan con facilidad. Ocurre en 25 a 125 por cada millón de personas en todo el mundo y puede aparecer a cualquier edad, aunque parece tener una distribución bimodal, con ocurrencias máximas en personas en el tercer decenio (sobre todo mujeres) y en el séptimo decenio de edad (en especial varones). Se debe a la formación de anticuerpos circulantes contra los **receptores nicotínicos para acetilcolina** de tipo muscular. Estos anticuerpos destruyen algunos de los receptores y unen a otros con los receptores vecinos, lo cual induce su eliminación por endocitosis. En situaciones normales, el número de cuantos liberados por las terminaciones nerviosas motoras disminuye con los estímulos repetidos sucesivos. En la miastenia grave, la transmisión neuromuscular falla en estos niveles bajos de liberación cuántica. Esto produce la principal manifestación clínica de la enfermedad: la fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida. Hay dos modalidades principales de la enfermedad. En una, los músculos más afectados son los extraoculares. En la segunda presentación, hay debilidad generalizada de los músculos esqueléticos. La debilidad mejora luego de un periodo de reposo o con la utilización de **inhibidores de la acetilcolinesterasa**. Los inhibidores de la colinesterasa impiden el metabolismo de la acetilcolina, por lo cual compensan la reducción normal de los neurotransmisores liberados durante la estimulación repetida. En casos graves, todos los músculos se debilitan, incluso el diafragma, por lo que puede haber insuficiencia respiratoria y muerte. La principal alteración estructural en la miastenia grave es la aparición de hendiduras sinápticas escasas, poco superficiales y demasiado anchas, o ausentes, en la placa terminal motora. Los estudios muestran que la membrana postsináptica tiene menor respuesta a la acetilcolina, con disminución de 70 a 90% en el número de receptores por placa terminal en los músculos afectados. Los pacientes con miastenia grave tienen una tendencia mayor de la usual a padecer artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y polimiositis. Cerca de 30% de los pacientes con miastenia grave tiene un pariente por la rama materna con un trastorno autoinmunitario. Estas relaciones sugieren que las personas con miastenia grave comparten una predisposición genética a la enfermedad autoinmunitaria. Es probable que el timo participe en la patogenia del trastorno, ya que aporta células T cooperadoras sensibilizadas contra las proteínas tímicas que establecen reacciones cruzadas con los receptores para acetilcolina. En la mayoría de los pacientes, hay hiperplasia del timo, 10 a 15% tiene timomas. La timectomía está indicada si se sospecha un timoma. Incluso en sujetos sin timoma, la timectomía induce la remisión en 35% de los casos y mejora los síntomas en 45% más.

RECUADRO CLÍNICO 6-3

Síndrome de Lambert-Eaton

Otro trastorno semejante a la miastenia grave es el relativamente infrecuente **síndrome de Lambert-Eaton** (**LEMS**). En este trastorno, la debilidad muscular se debe al ataque autoinmunitario contra uno de los conductos de calcio en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular. Esto disminuye la entrada normal de este elemento que induce la liberación de acetilcolina. Los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más afectados, hay “marcha de pato” y dificultad para levantar los miembros superiores. La estimulación repetida del nervio motor facilita la acumulación de iones calcio en la terminación nerviosa y aumenta la liberación de acetilcolina, lo cual incrementa la fuerza muscular. Esto contrasta con la miastenia grave, en la que los síntomas se intensifican con la estimulación repetida. Cerca de 40% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton también tiene cáncer, en especial cáncer pulmonar microcítico. Una teoría es que los anticuerpos producidos para atacar a las células cancerosas también afectan los conductos de calcio, lo cual produce dicho síndrome. Este último también se relaciona con linfosarcoma, timoma maligno y cáncer de glándula mamaria, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón o vesícula biliar. Por lo regular, los signos clínicos preceden al diagnóstico de cáncer. Tal vez se detecte un síndrome similar al síndrome de Lambert-Eaton después del uso de **antibióticos aminoglucósidos**, que también afectan la función del conducto de calcio.

HIPERSENSIBILIDAD POR DESNERVACIÓN

Cuando se corta el nervio motor del músculo esquelético y se permite que regenere, el músculo se vuelve cada vez más sensible a la acetilcolina. Esta **hipersensibilidad por desnervación** o **supersensibilidad** se observa también en el músculo liso. A diferencia del músculo esquelético, aquél no sufre atrofia cuando pierde la inervación, sino que desarrolla una respuesta excesiva al mediador químico que lo activa normalmente. Un buen ejemplo de la hipersensibilidad por desnervación es la respuesta del iris desnervado. Si los nervios simpáticos posganglionares del iris se cortan en un animal de experimentación y después de varias semanas se inyecta noradrenalina (el transmisor que liberan las neuronas posganglionares simpáticas) por vía intravenosa, la pupila desnervada se dilata mucho. En el lado intacto, se observa una respuesta notablemente menor y más breve.

Las reacciones desencadenadas por la sección de un axón se resumen en la figura 6-16. La hipersensibilidad de la estructura postsináptica al transmisor secretado antes por las terminaciones axónicas es un fenómeno general, el cual se debe sobre todo a la síntesis o la activación de más receptores. Asimismo, hay degeneración anterógrada (**degeneración walleriana**) y degeneración retrógrada del muñón axónico hasta el nervio colateral más cercano (**colateral de sostén**). Se presentan cambios en el cuerpo celular que incluyen disminución de la sustancia de Nissl (cromatólisis). Luego el nervio empieza a crecer de nuevo, con múltiples ramas pequeñas que se proyectan por el trayecto que seguía el axón (brote regenerador). A veces, los axones crecen de nuevo hasta sus destinos originales, sobre todo en sitios como la unión neuromuscular. Sin embargo, la regeneración nerviosa casi siempre es limitada porque los axones a menudo se enredan en el área de daño hístico en el sitio donde se interrumpieron. Esta dificultad se ha reducido con la utilización de neurotrofinas. Por ejemplo, las neuronas sensitivas desgarradas cuando se

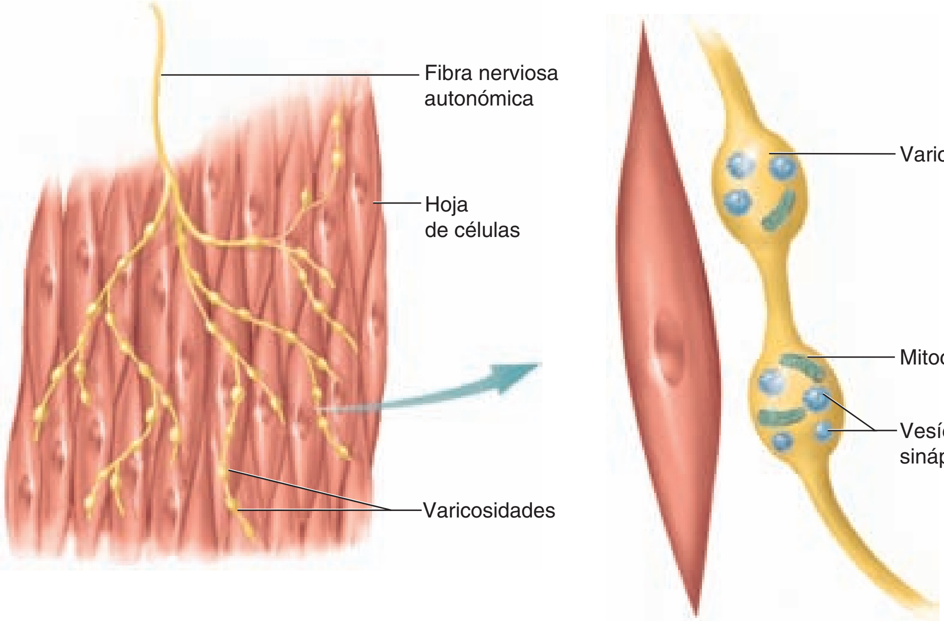


FIGURA 6-15 **Terminaciones de las neuronas autonómicas posganglionares en el músculo liso.** El neurotransmisor, liberado de las varicosidades del axón ramificado, difunde a los receptores en la membrana plasmática de las células musculares lisas. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

arrancan los nervios radiculares dorsales de la médula espinal crecen de nuevo y forman conexiones funcionales en la médula espinal si los animales de experimentación se tratan con factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina-3 o factor neutrofílico derivado de la línea celular glial (GDNF).

La hipersensibilidad se limita a las estructuras inervadas inmediatas por las neuronas destruidas y no se desarrolla en las neuronas ni el músculo más alejados en sentido distal. Las lesiones espinales suprasegmentarias no causan hipersensibilidad a la acetilcolina de los músculos paralizados, y la destrucción de los nervios autonómicos preganglionares a las estructuras viscerales no origina hipersensibilidad de las vísceras desnervadas. Este hecho tiene implicaciones prácticas en el tratamiento de enfermedades por espasmo de los vasos sanguíneos en las extremidades. Por ejemplo, si se realiza simpatectomía de la extremidad superior por medio de la eliminación de la parte superior de la cadena ganglionar y el ganglio estrellado, se estimula el músculo liso hipersensible de la pared vascular con la noradrenalina circulante y aún existe espasmo vascular episódico. Sin embargo, si se lleva a cabo simpatectomía preganglionar del brazo mediante el corte de la cadena ganglionar distal al tercer ganglio (para interrumpir las fibras preganglionares ascendentes) y las ramas blancas de los primeros tres nervios torácicos, no se produce hipersensibilidad.

La hipersensibilidad por desnervación tiene múltiples causas. Como se indica en el capítulo 2, la deficiencia de un mensajero químico determinado casi siempre genera un incremento de los receptores. Otro hecho es la falta de recaptación de los neurotransmisores secretados.

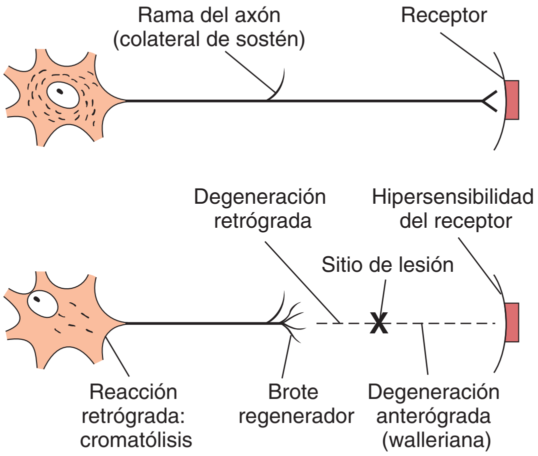

Rama del axón (colateral de sostén)
Receptor
Degeneración retrógrada
Hipersensibilidad del receptor
Sitio de lesión
X
Reacción retrógrada: cromatólisis
Brote regenerador
Degeneración anterógrada (walleriana)

FIGURA 6-16 **Resumen de los cambios que ocurren en una neurona y la estructura que inerva cuando su axón es triturado o cortado en un punto marcado con X.** La hipersensibilidad de la estructura postsináptica al transmisor secretado antes por el axón se debe, sobre todo, a la síntesis o la activación de más receptores. Existe degeneración anterógrada (walleriana) desde el punto de daño hasta la terminación y, retrógrada, hasta el muñón axónico de la colateral más próxima (colateral de sostén). También hay cambios en el cuerpo celular, incluida la cromatólisis. El nervio empieza a crecer de nuevo, con múltiples ramas pequeñas que se proyectan en el trayecto que antes seguía el axón (brote regenerador).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las terminaciones presinápticas están separadas de la estructura postsináptica por una hendidura sináptica. La membrana postsináptica contiene muchos receptores para neurotransmisor y, por lo general, hay un engrosamiento postsináptico llamado densidad postsináptica.
- En las sinapsis químicas, un impulso del axón presináptico induce secreción de una sustancia que difunde a través de la hendidura sináptica y se une con los receptores postsinápticos, lo cual desencadena fenómenos que abren o cierran los conductos en la membrana de células postsinápticas. En las sinapsis eléctricas, las membranas de las neuronas presináptica y postsináptica se aproximan y las uniones

comunicantes forman puentes de baja resistencia, por los que pasan iones con relativa facilidad de una neurona a la siguiente.

- Una neurona recibe información de muchas otras neuronas (convergencia), y una neurona se ramifica para inervar a muchas otras neuronas (divergencia).
- Un potencial postsináptico excitador se produce por la despolarización de la célula postsináptica después de una latencia de 0.5 ms; el transmisor excitador abre los conductos iónicos de sodio o calcio en la membrana postsináptica, lo cual genera una corriente hacia el interior. Un potencial postsináptico inhibidor surge por la hiperpolarización de la célula postsináptica; puede generarse por el aumento localizado en el transporte de iones cloro. Los potenciales postsinápticos excitador e inhibidor lentos aparecen después de una latencia de 100 a 500 ms en los ganglios autonómicos; los músculos cardiaco y liso, así como las neuronas corticales. Los potenciales postsinápticos excitadores se deben a decrementos en la conductancia de iones potasio, y los potenciales postsinápticos inhibidores lentos se producen por aumentos en la conductancia de iones potasio.
- La inhibición postsináptica durante un potencial postsináptico inhibidor se llama inhibición directa. Esta última se debe a los efectos de descargas previas en la neurona postsináptica; por ejemplo, la célula postsináptica no puede activarse en el curso de su periodo refractario. La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones se conectan con terminaciones excitadoras; de esta manera, se forman sinapsis axoaxónicas como respuesta a la activación de la terminación presináptica. La activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia de iones cloro, lo cual disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora, lo cual reduce la entrada de iones calcio y la cantidad de transmisor excitador liberado.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Los potenciales postsinápticos inhibidores rápidos (IPSP)
    A) son consecuencia del decremento en la conductancia de iones cloro (Cl^-)
    B) ocurren en el músculo esquelético
    C) pueden generarse por aumento en la conductancia de iones sodio (Na^+)
    D) pueden producirse por aumento en la conductancia de iones calcio (Ca^{2+})
    E) interactúan con otros potenciales rápidos y lentos para aproximar o alejar el potencial de membrana de la neurona postsináptica del nivel de activación
2. Los potenciales postsinápticos excitadores rápidos (EPSP)
    A) son consecuencia del descenso en la conductancia de iones cloro
    B) ocurren en el músculo esquelético
    C) pueden generarse por el aumento en la conductancia de iones sodio
    D) pueden aparecer por reducción en la conductancia de iones calcio
    E) todo lo anterior
3. El inicio de un potencial de acción en el músculo esquelético mediante la estimulación de su nervio motor
    A) requiere facilitación espacial
    B) necesita facilitación temporal
    C) se inhibe con una concentración alta de iones calcio en la unión neuromuscular
    D) requiere la liberación de noradrenalina
    E) necesita la liberación de acetilcolina
4. Una mujer de 35 años de edad consulta a su médico y le informa debilidad de los músculos extraoculares y de las extremidades. Declara que se siente bien cuando se levanta en la mañana, pero la debilidad comienza poco después de iniciar la actividad. La debilidad mejora con el reposo. La sensibilidad parece normal. El médico la trata con un inhibidor de la colinesterasa y nota la recuperación inmediata de la fuerza muscular. El médico diagnostica
    A) síndrome de Lambert-Eaton
    B) miastenia grave
    C) esclerosis múltiple
    D) enfermedad de Parkinson
    E) distrofia muscular

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*, Elsevier, 2005.
Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.
Jessell TM, Kandel ER: Synaptic transmission: A bidirectional and a self-modifiable form of cellcell communication. Cell 1993;72(Suppl):1.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.
McPhee SJ, Ganong WF: *Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine*, 5th ed. McGraw-Hill, 2006.
Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed., Academic Press, 2008.
Unwin N: Neurotransmitter action: Opening of ligand-gated ion channels. Cell 1993; 72(Suppl):31.
Van der Kloot W, Molg J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 1994;74:899.

CAPÍTULO

7

Neurotransmisores y neuromoduladores

OBJETIVOS

Después de estudiar este capítulo, el estudiante será capaz de:

- Listar los neurotransmisores y los principales sitios del sistema nervioso donde se liberan.
- Describir los receptores para catecolaminas, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina, aminoácidos y opioides.
- Resumir los pasos de la biosíntesis, la liberación, la actividad y la eliminación de la hendidura sináptica de los diversos transmisores sinápticos.
- Definir un péptido opioide, listar los principales péptidos opioides del organismo y nombrar las moléculas precursoras de las cuales se originan.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las sinapsis, la transmisión es química, lo cual tiene gran importancia fisiológica y farmacológica. Las terminaciones nerviosas han sido llamadas transductores biológicos que convierten energía eléctrica en energía química. A grandes rasgos, este proceso de conversión implica la síntesis de **neurotransmisores**, su almacenamiento en vesículas sinápticas y su liberación mediante impulsos nerviosos hacia la hendidura sináptica. Luego, los transmisores secretados actúan sobre receptores adecuados en la membrana de la célula postsináptica y se eliminan rápidamente de la hendidura sináptica por medio de difusión, metabolismo y, en muchos casos, recaptación hacia la neurona presináptica.

Algunas de las sustancias químicas liberadas por las neuronas tienen poco o ningún efecto por sí solas, pero pueden modificar las actividades de los neurotransmisores. Estas sustancias se llaman **neuromoduladores**. Todos estos procesos, más los fenómenos siguientes al receptor en la neurona postsináptica, están regulados por muchos factores fisiológicos y al menos en teoría pueden modificarse con fármacos. Por tanto, los farmacólogos (en teoría) deben ser capaces de crear medicamentos que regulen no sólo la actividad motora somática y visceral, sino también emociones, comportamiento y todas las demás funciones complejas del cerebro.

TRANSMISIÓN QUÍMICA DE ACTIVIDAD SINÁPTICA

QUÍMICA DE LOS TRANSMISORES

Se sospecha que una sustancia es un neurotransmisor si se distribuye de manera desigual en el sistema nervioso, y si su distribución es paralela a la de sus receptores y las enzimas que lo sintetizan y catabolizan. La evidencia adicional incluye la demostración de la liberación de aquél de las regiones cerebrales apropiadas *in vitro*, así como de sus efectos en neuronas efectoras únicas cuando se aplica a las membranas de éstas por medio de una micropipeta (microiontoforesis). Muchos transmisores y enzimas participantes en su síntesis y catabolismo se localizaron ya en las terminaciones nerviosas por **inmunohistoquímica**, una técnica en la cual se marcan los anticuerpos contra una sustancia determinada para luego suministrarlos en el cerebro y otros tejidos. Los anticuerpos se unen con la sustancia y se identifica la situación de ésta mediante la localización de la marca con el microscopio óptico o el microscopio electrónico. La **histoquímica con hibridación *in situ*** también ha sido valiosa; ésta es una técnica que permite la localización de moléculas de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para la síntesis de enzimas o receptores particulares.

Los neurotransmisores y neuromoduladores identificados pueden dividirse en dos categorías principales: transmisores de molécula pequeña y transmisores de molécula grande. Los primeros incluyen las **monoaminas** (p. ej., acetilcolina, serotonina, histamina), las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y los **aminoácidos** (p. ej., glutamato, ácido aminobutírico γ [GABA], glicina). Los transmisores de molécula grande incluyen una gran cantidad de péptidos llamados **neuropéptidos**, que abarcan sustancia P, encefalina, vasopresina y muchos más. En general, los neuropéptidos se ubican en compañía de uno de los neurotransmisores de molécula pequeña (cuadro 7-1).

También hay otras sustancias, las cuales se cree son liberadas hacia la hendidura sináptica para actuar como transmisor o regulador de la transmisión sináptica. Estos compuestos comprenden derivados de purina, como la adenosina y el trifosfato de adenosina (ATP), y una molécula gaseosa, el óxido nítrico (NO).

La figura 7-1 muestra la biosíntesis de algunos transmisores de molécula pequeña liberados por neuronas en el sistema nervioso central o en el periférico. La figura 7-2 muestra la localización de los principales grupos de neuronas que contienen noradrenalina, adrenalina, dopamina y acetilcolina. Estos son algunos de los principales sistemas neuromoduladores.

RECEPTORES

La clonación y otras técnicas de biología molecular han hecho posibles los avances notables en el conocimiento de la estructura y la función de los receptores de neurotransmisores y otros mensajeros químicos. Los receptores individuales, junto con sus ligandos, se describen en las secciones siguientes de este capítulo. Sin embargo, hay cinco de ellos que deben mencionarse en este análisis introductorio.

CUADRO 7-1 Ejemplos de localización conjunta de transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos

Transmisor de molécula pequeña	Neuropéptido
Monoaminas	
Acetilcolina	Encefalina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, galanina, hormona liberadora de gonadotropina, neurotensina, somatostatina, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo
Serotonina	Colecistocinina, encefalina, neuropéptido Y, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo
Catecolaminas	
Dopamina	Colecistocinina, encefalina, neurotensina
Noradrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, somatostatina, vasopresina
Adrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, sustancia P
Aminoácidos	
Glutamato	Sustancia P
Glicina	Neurotensina
GABA	Colecistocinina, encefalina, somatostatina, sustancia P, hormona liberadora de tirotropina

Primero, en todos los casos estudiados con detalle hasta ahora, ha quedado claro que cada ligando tiene muchos subtipos de receptores. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores α_1 y α_2, y ya se clonaron tres receptores de cada subtipo. Además, hay receptores β_1, β_2 y β_3. Es obvio que esto multiplica los efectos posibles de un ligando determinado y hace más selectivos sus efectos en una célula determinada.

Segundo, para muchos transmisores hay receptores en los elementos presinápticos y en los postsinápticos. Tales **receptores presinápticos** o **autorreceptores** a menudo inhiben la secreción adicional del ligando, lo cual ejerce un control por retroalimentación. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores presinápticos α_2 para inhibir la secreción de noradrenalina. Sin embargo, los autorreceptores también facilitan la descarga de neurotransmisores.

Tercero, aunque hay muchos ligandos y muchos subtipos de receptores para cada uno, los receptores tienden a agruparse en grandes familias según su estructura y función. Muchos receptores actúan mediante proteínas triméricas G y proteínas cinasas para ejercer sus efectos. Otros son conductos iónicos. En el cuadro 7-2, se listan los receptores ya establecidos de un grupo de neurotransmisores y neuromoduladores seleccionados, junto con sus segundos mensajeros principales y cuando se conoce su efecto neto en los conductos iónicos. Este cuadro es una simplificación exagerada. Por ejemplo, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 disminuye las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), pero hay indicios de que la proteína G activada por los receptores presinápticos adrenérgicos α_2 también actúa de manera directa sobre los conductos de calcio para inhibir la liberación de noradrenalina al reducir los incrementos de calcio.

Cuarto, los receptores se concentran en cúmulos en las estructuras postsinápticas cerca de las terminaciones de las neuronas que secretan los neurotransmisores específicos para ellos. Por lo general, esto se debe a la presencia de proteínas ligadoras específicas para ellas. En el caso de los receptores nicotínicos para acetilcolina en la unión neuromuscular, la proteína es **rapsina** y, en el caso de los receptores glutaminérgicos excitadores, participa una familia de **proteínas ligadoras de PB2**. Los receptores de ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$) se relacionan con la proteína **gefirina**, que también se une con los receptores para glicina, y los receptores de ácido aminobutírico γ C ($GABA_C$) se unen con el citoesqueleto en la retina mediante la **proteína activada por mitógeno 1B (MAP-1B)**. Al menos en el caso de los receptores $GABA_A$, la proteína ligadora gefirina se localiza en cúmulos en la membrana postsináptica. Con la actividad, los receptores libres se mueven con rapidez hacia la gefirina y se unen con ella, lo cual crea cúmulos de membrana. La unión de gefirina disminuye la velocidad y restringe su movimiento adicional. Se supone que durante la inactividad neural, los receptores se liberan y se mueven de nuevo.

Quinto, la exposición prolongada a los ligandos hace que la mayoría de los receptores pierda su habilidad de respuesta; o sea que existe **desensibilización**. Ésta puede ser de dos tipos: **desensibilización homóloga**, con pérdida de la propiedad de respuesta sólo al ligando particular y conservación de la capaci-

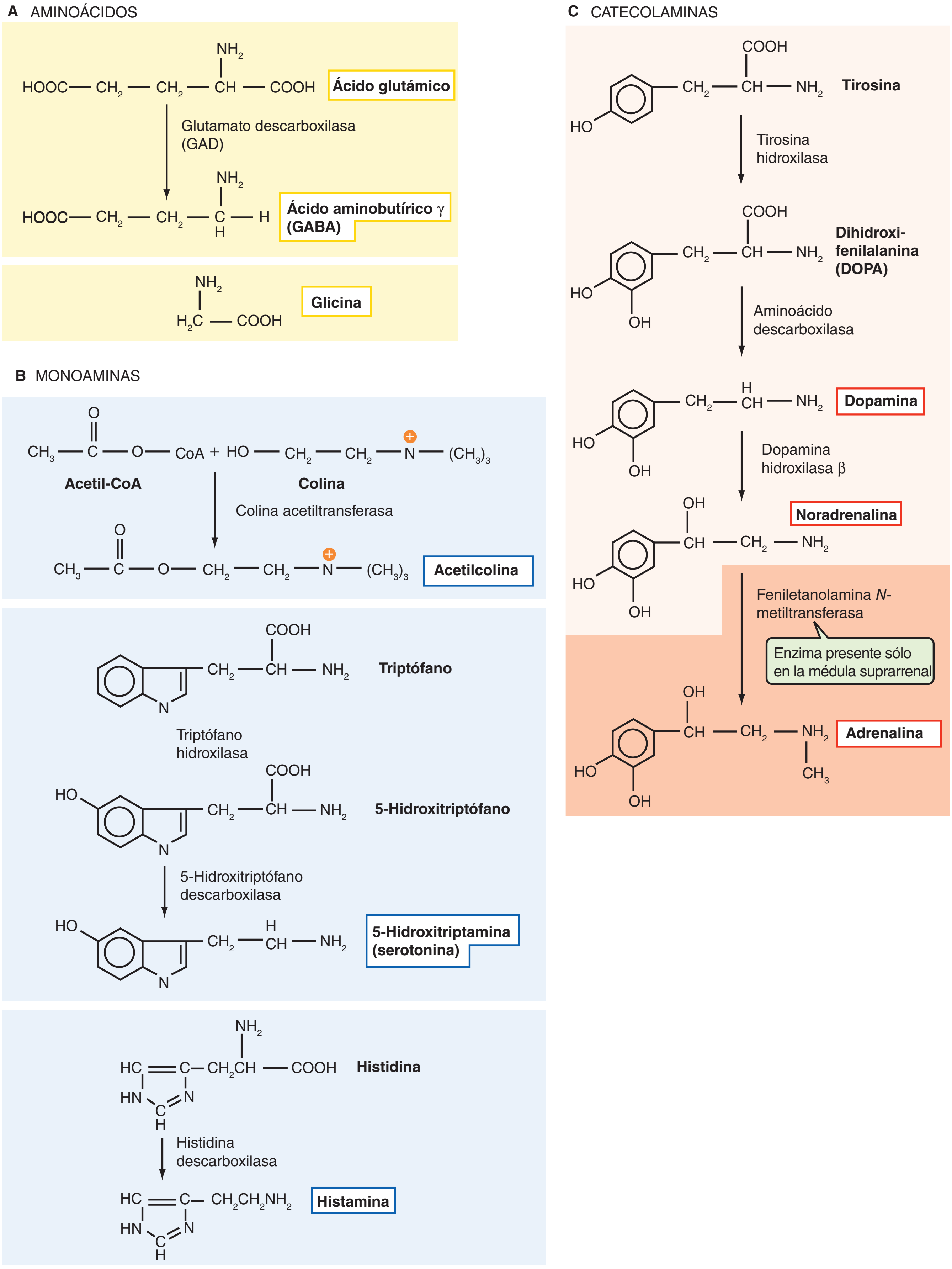

A AMINOÁCIDOS
HOOC— CH2 — CH2 — CH — COOH
NH2
Ácido glutámico
Glutamato descarboxilasa
(GAD)
HOOC— CH2 — CH2 — C — H
NH2
H
Ácido aminobutírico γ
(GABA)
NH2
H2C — COOH
Glicina
B MONOAMINAS
CH3 — C — O — CoA + HO — CH2 — CH2 — N — (CH3)3
O
+
Acetil-CoA
Colina
Colina acetiltransferasa
CH3 — C — O — CH2 — CH2 — N — (CH3)3
Acetilcolina
COOH
CH2 — CH — NH2
N
Triptófano
Triptófano
hidroxilasa
HO
5-Hidroxitriptófano
5-Hidroxitriptófano
descarboxilasa
5-Hidroxitriptamina
(serotonina)
HC = C— CH2CH — COOH
HN
C
H
N
Histidina
Histidina
descarboxilasa
HC = C— CH2CH2NH2
Histamina
C CATECOLAMINAS
COOH
CH2 — CH — NH2
HO
Tirosina
Tirosina
hidroxilasa
OH
Dihidroxi-
fenilalanina
(DOPA)
Aminoácido
descarboxilasa
Dopamina
Dopamina
hidroxilasa β
CH — CH2 — NH2
Noradrenalina
Feniletanolamina N-
metiltransferasa
Enzima presente sólo
en la médula suprarrenal
CH3
Adrenalina

FIGURA 7-1 Biosíntesis de algunos transmisores de molécula pequeña frecuentes. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

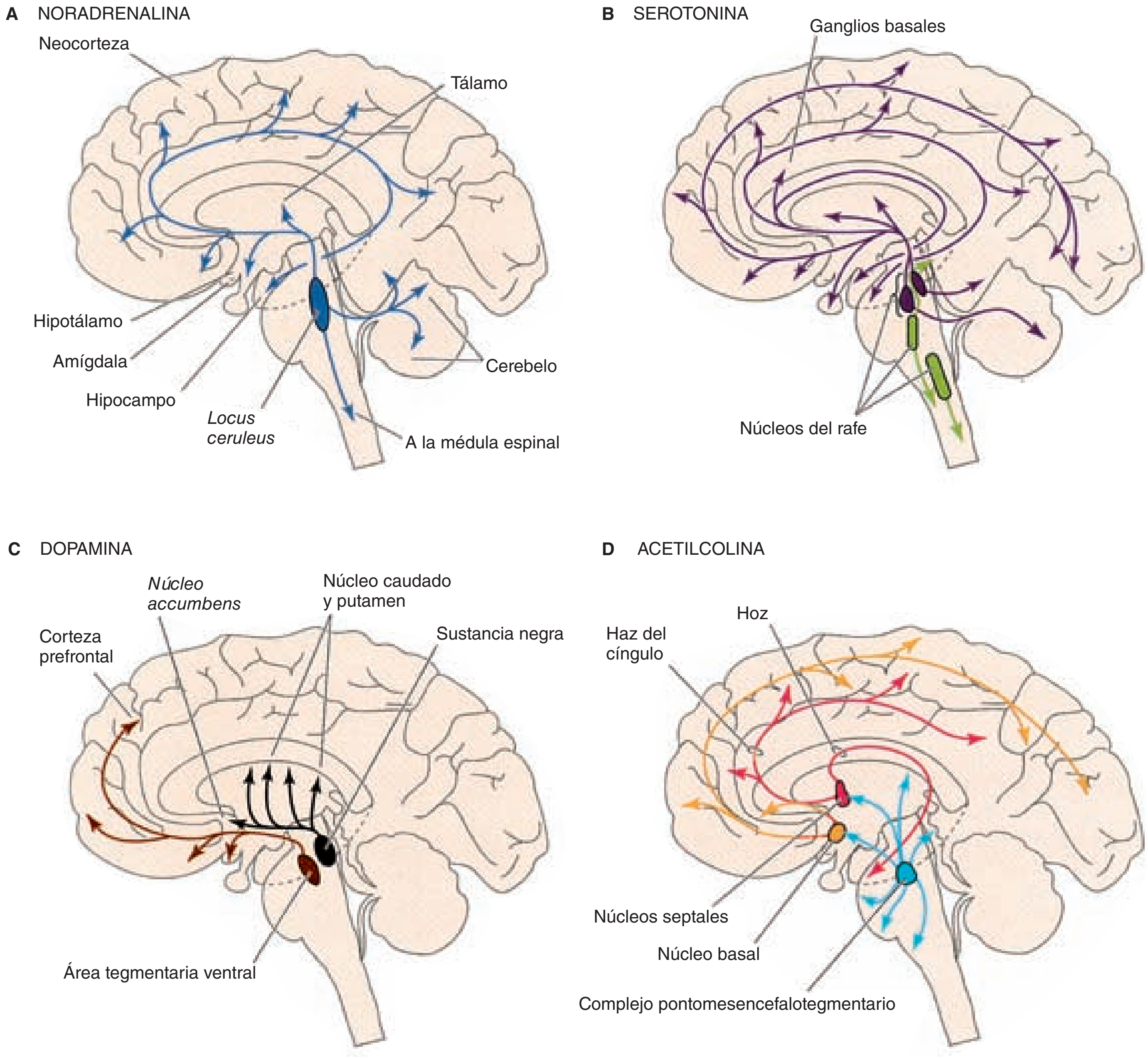

A NORADRENALINA
Neocorteza
Tálamo
Hipotálamo
Amígdala
Hipocampo
Locus ceruleus
Cerebelo
A la médula espinal
B SEROTONINA
Ganglios basales
Núcleos del rafe
C DOPAMINA
Núcleo accumbens
Núcleo caudado y putamen
Corteza prefrontal
Sustancia negra
Área tegmentaria ventral
D ACETILCOLINA
Hoz
Haz del cíngulo
Núcleos septales
Núcleo basal
Complejo pontomesencefalotegmentario

FIGURA 7-2 Cuatro sistemas de neuronas centrales con conexiones difusas que usan transmisores moduladores. A) Neuronas que contienen noradrenalina. **B)** Neuronas que portan serotonina. **C)** Neuronas que contienen dopamina. **D)** Neuronas que contienen acetilcolina. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

dad de respuesta de la célula a otros ligandos, y **desensibilización heteróloga**, en la que la célula pierde tal habilidad de reaccionar también a otros ligandos. La desensibilización de los receptores adrenérgicos β se ha estudiado con mucho detalle. Una forma implica la fosforilación de la región terminal carboxilo del receptor por una **cinasa específica para el receptor adrenérgico** β (β-**ARK**) o por unión de **arrestinas** β. Se han descrito cuatro de estas últimas en los mamíferos. Dos se expresan en los conos y bastones de la retina e inhiben las respuestas visuales. Las otras dos, arrestina β-1 y arrestina β-2, son más ubicuas. Desensibilizan a los receptores adrenérgicos β, pero también inhiben otros receptores acoplados con la proteína G heterotrimérica. Además, fomentan la endocitosis de ligandos, lo cual aumenta la desensibilización.

RECAPTACIÓN

Los neurotransmisores se transportan de la hendidura sináptica de regreso al citoplasma de las neuronas que los secretaron, proceso denominado **recaptación** (fig. 7-3). La gran afinidad de los sistemas de recaptación emplean dos familias de proteínas transportadoras. Una de ellas tiene 12 dominios transmembrana y transporta juntos al transmisor con iones calcio (Na^+) y cloro (Cl^-). Los integrantes de esta familia incluyen transportadores para noradrenalina, dopamina, serotonina, ácido aminobutírico γ y glicina, así como transportadores para prolina, taurina y colina, el precursor de la acetilcolina. Asimismo, es probable que haya un transportador para adrenalina. La otra familia está formada por al menos tres transportadores que median la capta-

CUADRO 7-2 Mecanismo de acción de algunos transmisores de molécula pequeña

Transmisor	Receptor	Segundo mensajero	Efectos netos en conductos
Monoaminas			
Acetilcolina	Nicotínico	$IP_3 \uparrow$, DAG	$Na^+ \uparrow$, K^+
	M_1, M_3, M_5	AMP cíclico $\downarrow$	$Ca^{2+} \uparrow$
	M_2, M_4		$K^+ \uparrow$
Serotonina	5-HT_{1A}	AMP cíclico $\downarrow$	$K^+ \uparrow$
	5-HT_{1B}	AMP cíclico $\downarrow$	
	5-HT_{1D}	AMP cíclico $\downarrow$	$K^+ \downarrow$
	5-HT_{2A}	$IP_3 \uparrow$, DAG	$K^+ \downarrow$
	5-HT_{2C}	$IP_3 \uparrow$, DAG	
	5-HT_3		$Na^+ \uparrow$
	5-HT_4	AMP cíclico $\uparrow$	
Catecolaminas			
Dopamina	D_1, D_5	AMP cíclico $\uparrow$	$K^+ \uparrow$, $Ca^{2+} \downarrow$
	D_2	AMP cíclico $\downarrow$	
	D_3, D_4	AMP cíclico $\downarrow$	
Noradrenalina	α_1	$IP_3 \uparrow$, DAG	$K^+ \downarrow$
	α_2	AMP cíclico $\downarrow$	$K^+ \uparrow$, $Ca^{2+} \downarrow$
	β_1	AMP cíclico $\uparrow$	
	β_2	AMP cíclico $\uparrow$	
	β_3	AMP cíclico $\uparrow$	
Aminoácidos			
Glutamato	Metabotrópico[a]		
	Ionotrópico		
	AMPA, cainato		$Na^+ \uparrow$, K^+
	NMDA		$Na^+ \uparrow$, K^+, Ca^{2+}
GABA	$GABA_A$	$IP_3 \uparrow$, DAG	$Cl^- \uparrow$
	$GABA_B$		$K^+ \uparrow$, $Ca^{2+} \downarrow$
Glicina	Glicina		$Cl^- \uparrow$

[a] Se han identificado 11 subtipos; todos disminuyen el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o aumentan el trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol (DAG), excepto uno, que incrementa el monofosfato de adenosina cíclico. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; AMPA, α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; GABA, ácido aminobutírico γ; Cl^-, iones cloro; Ca^2, iones calcio; K^+, iones potasio; Na^+, iones sodio.

ción de glutamato en neuronas y dos que transportan glutamato al interior de los astrocitos. Estos transportadores de glutamato están acoplados con el cotransporte de iones sodio y el contratransporte de iones potasio (K^+), y no dependen del transporte de iones cloro. Existe duda sobre su estructura, y es probable que tengan seis, ocho o 10 dominios transmembrana. Uno de ellos transporta glutamato al interior de las células gliales y no a las neuronas (cap. 4).

Además hay dos transportadores de monoamina vesicular, VMAT1 y VMAT2, que conducen neurotransmisores del citoplasma a las vesículas sinápticas. Se codifican con genes distintos, pero tienen grandes homologías. Ambos poseen especificidad amplia, desplazan dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina desde el citoplasma hacia los gránulos secretorios. Los dos se inhiben con reserpina, lo cual explica la marcada deficiencia de monoaminas que causa este fármaco. Igual que la familia de transportadores de membrana para neurotransmisores, tienen 12 dominios transmembrana, pero muestran poca homología con los otros transportadores. También existe un transportador vesicular para ácido aminobutírico γ (VGAT), que desplaza dicho ácido y glicina hacia las vesículas, y un transportador de acetilcolina.

La recaptación es un factor importante para terminar la acción de los transmisores; cuando se inhibe, los efectos de la liberación del transmisor aumentan y se prolongan. Esto tiene consecuencias clínicas. Por ejemplo, varios antidepresivos eficaces son inhibidores de la recaptación de transmisores amina y se cree que la cocaína impide la recaptación de dopamina. La captación de glutamato en las neuronas y las células neurogliales es importante porque el glutamato es una excitotoxina que puede destruir a las células por estimulación excesiva (recuadro clínico 7-1). Hay evidencia de que durante la isquemia y la anoxia, la

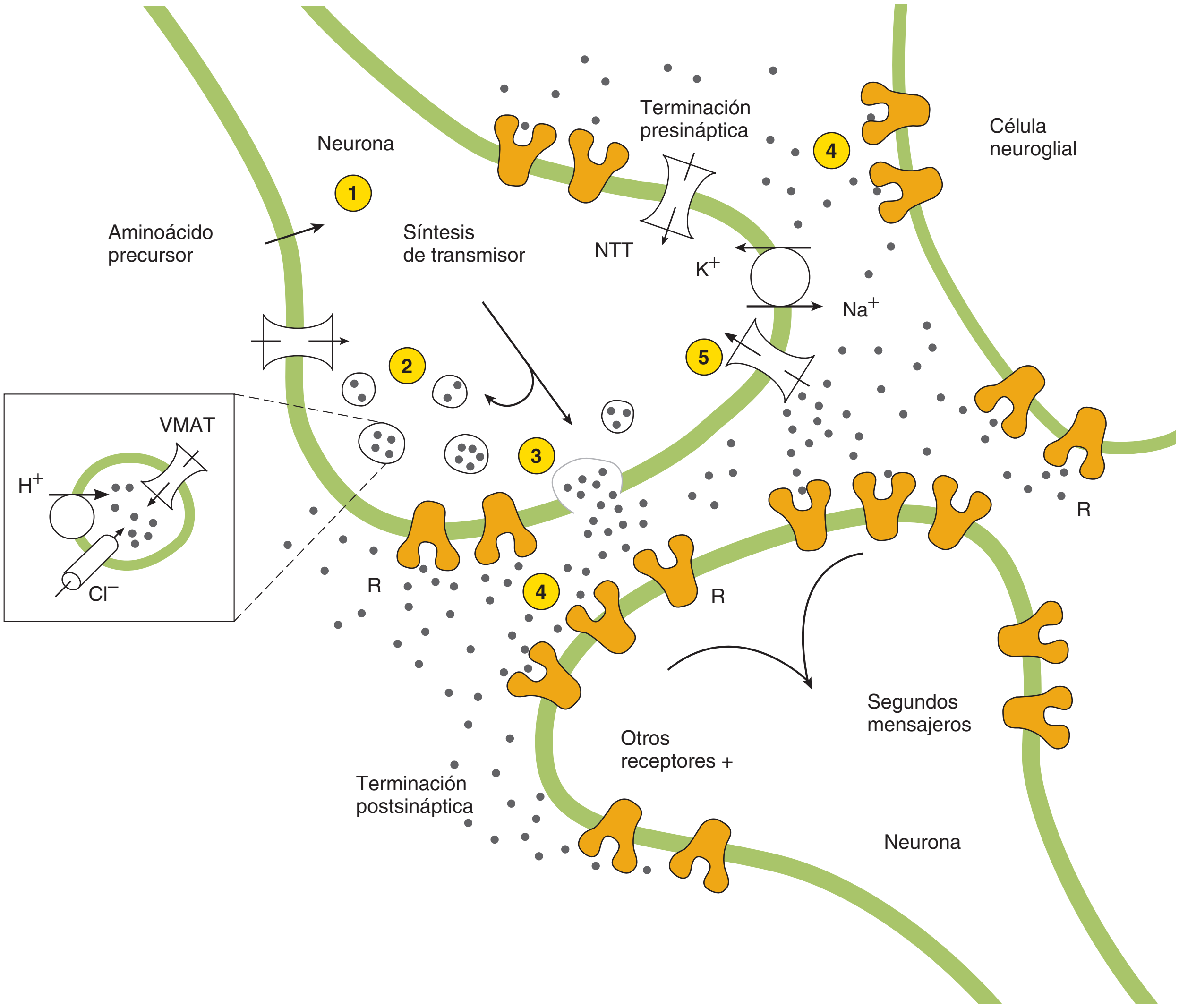


FIG. 7-3 **Destino de las monoaminas secretadas en las uniones sinápticas.** En cada neurona secretora de monoamina, ésta se sintetiza en el citoplasma y los gránulos secretorios **(1)** y su concentración en estos últimos es preservada **(2)** por los dos transportadores de monoamina vesicular (VMAT). La monoamina se secreta por exocitosis de los gránulos **(3)** y actúa **(4)** en los receptores (estructuras con forma de Y marcadas con R). Muchos de estos receptores son postsinápticos, pero algunos son presinápticos y otros se sitúan en la neuroglia. Además, existe recaptación intensa hacia el citoplasma de la terminación presináptica **(5)** mediante el transportador de neurotransmisor monoamina (NTT) para la monoamina que se sintetizó en la neurona. (Reproducida con autorización de Hoffman BJ, et al: Distribution of monoamine neurotransmitter transporters in the rat brain. Front Neuroendocrinol 1998;19:187.)

pérdida de neuronas aumenta porque se inhibe la recaptación de glutamato.

TRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA

La fisiología sináptica es un campo complejo en rápido crecimiento que no puede abarcarse con detalle en este capítulo. Sin embargo, es apropiado resumir la información sobre los principales neurotransmisores y sus receptores.

MONOAMINAS

Acetilcolina

Ésta es el éster acetilo de colina y se encuentra sobre todo encerrado en vesículas sinápticas claras pequeñas, concentradas en los botones terminales de las neuronas que liberan acetilcolina (neuronas **colinérgicas**). La síntesis de acetilcolina incluye la reacción de colina con acetato (fig. 7-1). La acetilcolina es el transmisor en la unión neuromuscular; en los ganglios autonómicos; en las uniones parasimpáticas posganglionares entre el nervio y el órgano efector, y en algunas uniones posganglionares entre el nervio simpático y el efector. También se encuentra dentro del cerebro, incluidos el complejo basal prosencefálico y el complejo colinérgico pontomesencefálico (fig. 7-2). Es probable que estos sistemas participen en la regulación de los estados sueño-vigilia, aprendizaje y memoria.

Las neuronas colinérgicas captan de manera activa la colina mediante un transportador (fig. 7-4). La colina también se sintetiza en las neuronas. El acetato se activa por la combinación de grupos acetato con coenzima A reducida. La reacción entre el acetato activo (acetil-coenzima A, acetil-CoA) y la colina se cataliza por la enzima **acetiltransferasa de colina**. Esta enzima se encuentra en altas concentraciones en el citoplasma de terminaciones nerviosas colinérgicas. Luego, la acetilcolina se capta en vesículas sinápticas mediante un transportador vesicular, el VAChT.

RECUADRO CLÍNICO 7-1

Excitotoxinas

Por lo general, el **glutamato** se elimina del líquido extracelular cerebral mediante sistemas de captación dependientes de iones sodio en las neuronas y las células neurogliales, lo cual mantiene sólo concentraciones micromolares de la sustancia en el líquido extracelular a pesar de concentraciones milimolares dentro de las neuronas. Sin embargo, se alcanzan concentraciones excesivas de glutamato como respuesta a isquemia, anoxia, hipoglucemia o traumatismo. El glutamato y algunos de sus congéneres sintéticos son únicos porque cuando actúan sobre los cuerpos neuronales originan una entrada tal de iones calcio que las neuronas mueren. Ésta es la razón por la cual se usa la microinyección de estas **excitotoxinas** en la investigación para producir lesiones leves que destruyen cuerpos neuronales sin afectar los axones vecinos. Cada vez se cuenta con más evidencia de que las excitotoxinas tienen un papel importante en el daño cerebral por una **apoplejía**. Cuando se ocluye una arteria cerebral, mueren las células de la región con isquemia grave. Las células circundantes con isquemia parcial pueden sobrevivir, pero pierden su habilidad para conservar el gradiente transmembrana de iones sodio. Las concentraciones altas de sodio intracelular eliminan la propiedad de los **astrocitos** para eliminar el glutamato del líquido extracelular cerebral. Por tanto, el glutamato se acumula al grado de generar daño excitotóxico y muerte celular en la **penumbra**, la región alrededor del área infartada.

Colinesterasas

La acetilcolina debe retirarse pronto de la sinapsis para que ocurra la repolarización. La eliminación se produce mediante la hidrólisis de la acetilcolina en colina y acetato, una reacción catalizada por la enzima **acetilcolinesterasa**. Esta enzima también se llama **colinesterasa verdadera** o **específica**. Su mayor afinidad es por la acetilcolina, pero también hidroliza otros ésteres de colina. Hay diversas esterasas en el organismo. Una que se encuentra en el plasma es capaz de hidrolizar la acetilcolina, pero tiene propiedades diferentes a la acetilcolinesterasa. Por tanto, se llama **seudocolinesterasa** o **colinesterasa inespecífica**. La fracción plasmática está en parte bajo control endocrino y se altera por variaciones en la función hepática. Por otro lado, las moléculas de colinesterasa específica se aglomeran en la membrana postsináptica de las sinapsis colinérgicas. La hidrólisis de la acetilcolina por acción de esta enzima es lo bastante rápida para explicar los cambios observados en la conductancia de los iones sodio y la actividad eléctrica durante la transmisión sináptica.

Receptores para acetilcolina

En el pasado, los receptores para acetilcolina se dividían en dos tipos principales con base en sus propiedades farmacológicas. La muscarina, un alcaloide que causa la toxicidad de las heces de sapo, tiene poco efecto en los receptores de ganglios autonómicos, pero simula la actividad estimulante de la acetilcolina en el músculo liso y las glándulas. Por tanto, estas acciones de la acetilcolina se llaman **acciones muscarínicas** y los receptores implicados son los **receptores colinérgicos muscarínicos**, los cuales se bloquean por medio de la atropina. En los ganglios simpáticos, pequeñas cantidades de acetilcolina estimulan las neuronas posganglionares y las cantidades grandes bloquean la transmisión de impulsos de las neuronas preganglionares a las posganglionares. Estas acciones no se alteran con la atropina, pero las simula la nicotina. Por consiguiente, tales efectos de la acetilcolina son **acciones nicotínicas** y los receptores son **receptores colinérgicos nicotínicos**. Los receptores nicotínicos se subdividen en los que se encuentran en el músculo, en las uniones neuromusculares, y los que se hallan en los ganglios autonómicos y el sistema nervioso central. Ambos receptores, los muscarínicos y los nicotínicos, se encuentran en el cerebro en grandes cantidades.

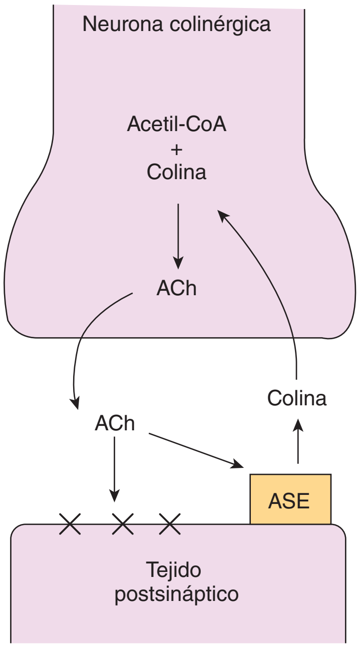


FIGURA 7-4 Fenómenos bioquímicos en las terminaciones colinérgicas. ACh, acetilcolina; ASE, acetilcolinesterasa; X, receptor.

Los receptores nicotínicos para acetilcolina son miembros de una superfamilia de conductos iónicos activados por ligando, que también incluye los receptores para ácido aminobutírico γ A y glicina, así como algunos receptores para glutamato. Aquéllos están formados por múltiples subunidades codificadas por genes diferentes. Cada receptor colinérgico nicotínico está compuesto por cinco subunidades que forman un conducto central el cual, cuando el receptor se activa, permite el paso de iones sodio y otros cationes. Las cinco subunidades provienen de un menú de 16 subunidades conocidas, α_1-α_9, β_2-β_5, γ, δ y ε, codificadas por 16 genes distintos. Algunos de los receptores son homoméricos, por ejemplo los que contienen cinco subunidades α_7, aunque la mayoría es heteromérica. El receptor nicotínico tipo muscular que se encuentra en el feto está formado por dos subunidades α_1, una subunidad β_1, una subunidad γ y una subunidad δ (fig. 7-5). En los mamíferos adultos, la subunidad γ se sustituye por una subunidad δ, lo cual reduce el tiempo de abertura del conducto, pero aumenta su conductancia. Los receptores colinérgicos nicotínicos en los ganglios autonómicos son heterómeros que casi siempre contienen subunidades α_3 combinadas con otras, y los receptores

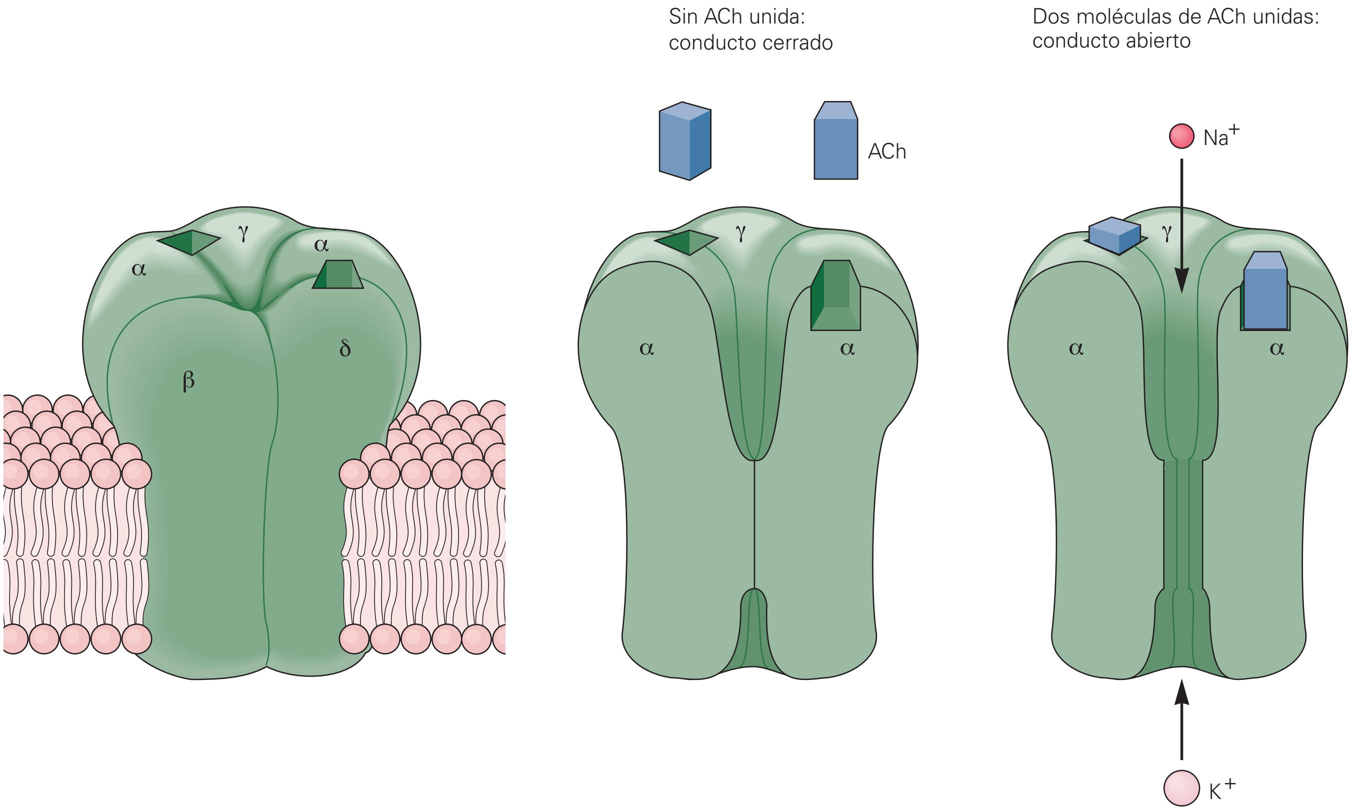


FIGURA 7-5 **Modelo tridimensional del conducto iónico nicotínico activado por acetilcolina.** El complejo receptor-conducto se compone de cinco subunidades, todas las cuales contribuyen a formar el poro. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a porciones de las subunidades α expuestas a la superficie de la membrana, el receptor-conducto cambia de conformación. Esto abre el poro en la parte del conducto incrustada en la bicapa de lípidos, y tanto los iones potasio (K^+) como los iones sodio (Na^+) fluyen a través del conducto abierto en favor del gradiente electroquímico. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

nicotínicos del cerebro están formados por muchas otras subunidades. Gran cantidad de los receptores colinérgicos nicotínicos del cerebro se sitúan en las terminaciones presinápticas de los axones secretores de glutamato y facilitan la liberación de este transmisor. Sin embargo, otros son postsinápticos. Algunos se localizan en estructuras distintas a neuronas y otros más parecen estar libres en el líquido intersticial, o sea que son presinápticos.

Cada subunidad α tiene un sitio de unión para acetilcolina y cuando la molécula de esta última se une con cada subunidad, induce un cambio en la conformación de la proteína para que el conducto se abra. Esto aumenta la conductancia de iones sodio y otros cationes; la entrada resultante de dichos iones origina un potencial despolarizante. Una característica prominente de los receptores colinérgicos nicotínicos neuronales es su permeabilidad al calcio.

Los receptores colinérgicos muscarínicos son muy distintos a los receptores colinérgicos nicotínicos. Se han clonado cinco tipos, codificados por cinco genes separados. El estado exacto de M_5 es incierto, pero los cuatro receptores restantes se hallan acoplados mediante proteínas G a la adenilil ciclasa, los conductos de iones potasio y la fosfolipasa C, o ambos (cuadro 7-2). La nomenclatura de estos receptores no se ha estandarizado, pero el receptor designado M_1 en el cuadro 7-2 abunda en el cerebro. El receptor M_2 se encuentra en el corazón. El receptor M_4 está en los tejidos acinar pancreático y del islote, donde media el aumento de secreción de enzimas pancreáticas e insulina. Los receptores M_3 y M_4 se relacionan con músculo liso.

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) alcanza su mayor concentración en las plaquetas sanguíneas y en el tubo digestivo, donde se encuentra en las células enterocromafines y el plexo mientérico. También se encuentra dentro del tallo encefálico en los núcleos del rafe medio, que se proyectan hasta partes del hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal (fig. 7-2).

La serotonina se forma en el organismo por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptófano (figs. 7-1 y 7-6). Después de la liberación de serotonina de las neuronas serotoninérgicas, gran parte de ella se recupera mediante un mecanismo activo de recaptación y desactivación debido a la acción de la monoaminooxidasa (MAO) para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta sustancia es el principal metabolito urinario de la serotonina; la concentración urinaria de 5-HIAA se usa como índice de la tasa metabólica de serotonina en el organismo.

La triptófano hidroxilasa en el sistema nervioso central (SNC) humano es un poco diferente a la de los tejidos periféricos y se codifica con un gen distinto. Ésta quizá sea la razón por la que la eliminación del gen *TPH1*, que codifica dicha hidroxilasa en los tejidos periféricos, tiene mucho menos efecto en la producción cerebral que en la síntesis periférica de serotonina.

Como se describe en el recuadro clínico 7-2, hay evidencia de una relación entre el comportamiento y el contenido cerebral de serotonina.

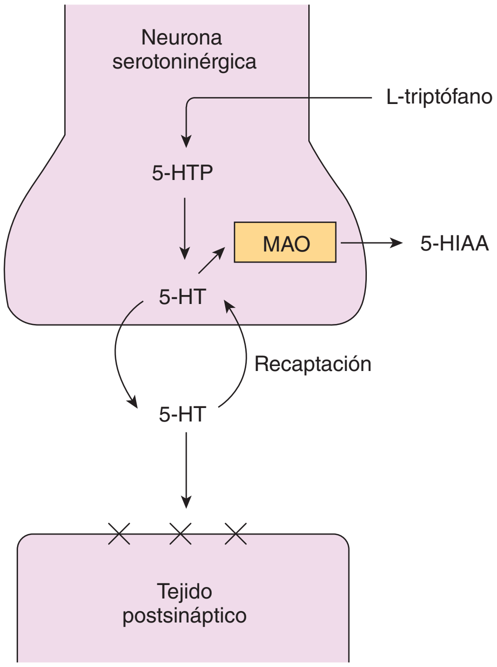


FIGURA 7-6 **Fenómenos bioquímicos en las sinapsis serotoninérgicas.** 5-HTP, 5-hidroxitriptófano; 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; X, receptor para serotonina. Los receptores presinápticos se omitieron en favor de la claridad. MAO, monoaminooxidasa.

Receptores serotoninérgicos

El número de receptores para serotonina clonados y caracterizados ha aumentado con rapidez. Existen al menos siete tipos de receptores 5-HT (del 5-HT_1 al 5-HT_7). En el grupo de 5-HT_1 están los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. En el grupo 5-HT_2 están los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. La mayoría son receptores acoplados con proteína G y afectan la adenililo ciclasa o la fosfolipasa C (cuadro 7-2). No obstante, los receptores 5-HT_3, como los colinérgicos nicotínicos, corresponden a conductos iónicos activados por ligando. Algunos de los receptores para serotonina son presinápticos y, otros, postsinápticos.

Los receptores 5-HT_{2A} median la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso. Los ratones en los que se elimina el gen para los receptores 5-HT_{2C} son obesos a causa del aumento en la ingestión de alimento, a pesar de las respuestas normales a la leptina, además tienden a presentar crisis convulsivas letales. Los receptores 5-HT se encuentran en el tubo digestivo y el área postrema, y se vinculan con el vómito. Los receptores 5-HT_4 también se hallan en el tubo digestivo (donde facilitan la secreción y la peristalsis), así como en el cerebro. Los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7 del encéfalo se distribuyen por todo el sistema límbico, y los receptores 5-HT_6 tienen gran afinidad por los agentes antidepresivos.

Histamina

Los cuerpos de las neuronas histaminérgicas están en los núcleos de los tubérculos mamilares de la parte posterior del hipotálamo, cuyos axones se proyectan a todas las partes del encéfalo, incluida la corteza y la médula espinal. La histamina también se halla en las células de la mucosa gástrica y en las que contienen heparina llamadas **mastocitos**, abundantes en los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, así como en las superficies corporales.

RECUADRO CLÍNICO 7-2

Papel de la serotonina en el estado de ánimo y el comportamiento

El agente alucinógeno **dietilamida del ácido lisérgico** (**LSD**) es un agonista de la serotonina que actúa mediante la activación de los receptores 5-hidroxitriptamina 2 en el cerebro. Las alucinaciones transitorias y otras alteraciones mentales generadas por este fármaco se descubrieron cuando el químico que lo sintetizó inhaló un poco por accidente. Su descubrimiento llamó la atención hacia la correlación entre el comportamiento y las variaciones en el contenido cerebral de serotonina. La **psilocina** (y su forma fosforilada psilocibina), una sustancia hallada en los hongos, y la ***N*,*N*-dimetiltriptamina** (**DMT**) también son alucinógenos y se derivan de la triptamina, tal como la serotonina. La **2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina** (**DOM**), la **mezcalina** y sus congéneres, los otros alucinógenos verdaderos, son feniletilaminas, no indolaminas. Sin embargo, todos estos alucinógenos parecen ejercer su efecto mediante unión con receptores 5-hidroxitriptamina 2. La **3,4-metilenedioximetanfetamina**, un fármaco conocido como MDMA o **éxtasis**, es una droga de uso excesivo y generalizado. Ésta origina euforia, la cual va seguida de dificultad para concentrarse, depresión y, en monos, insomnio. El fármaco induce liberación de serotonina seguida de agotamiento de la misma; es probable que la euforia sea resultado de la liberación y, los síntomas ulteriores, del agotamiento del transmisor.

Los medicamentos que aumentan la concentración extracelular de noradrenalina en el cerebro elevan el estado de ánimo; los fármacos que disminuyen la noradrenalina extracelular causan depresión. No obstante, los individuos con deficiencia congénita de dopamina hidroxilasa β (DBH) tienen estado de ánimo normal. Los fármacos que impiden la recaptación de la noradrenalina tuvieron un valor considerable en el tratamiento de la depresión, pero estos compuestos también bloquean la recaptación de serotonina. Además se sabe que el principal metabolito de la serotonina, el **ácido 5-hidroxiindolacético**, es bajo en el líquido cefalorraquídeo de personas deprimidas. Los fármacos, como la **fluoxetina**, que inhiben la recaptación de serotonina sin afectar la recaptación de noradrenalina, son antidepresivos eficaces. Por tanto, el centro del tratamiento de la depresión clínica cambió de la noradrenalina a la serotonina.

La histamina se forma por descarboxilación del aminoácido histidina (fig. 7-1). La histamina se convierte en metilhistamina o en ácido imidazolacético. Esta última reacción tiene menor importancia cuantitativa en seres humanos. Requiere la enzima **diamina oxidasa** (**histaminasa**), en lugar de monoaminooxidasa, aunque esta última cataliza la oxidación de la metilhistamina hasta ácido metilimidazolacético.

Los tres tipos conocidos de receptor para histamina (H_1, H_2 y H_3) se encuentran en tejidos periféricos y en el cerebro. Si no todos, la mayoría de los receptores H_3 es presináptica, media la inhibición de la liberación de histamina y otros transmisores a través de una proteína G. Los receptores H_1 activan la fosfolipasa C, y los receptores H_2 aumentan la concentración intracelular de cAMP. Se desconoce la función de este sistema histaminérgico difuso, pero la evidencia vincula la histamina del encéfalo con la excitación, el comportamiento sexual, la presión sanguínea, el consumo de alcohol, los umbrales al dolor y la regulación de la secreción de varias hormonas hipofisarias anteriores.

CATECOLAMINAS

Noradrenalina y adrenalina

El transmisor químico presente en la mayoría de las terminaciones posganglionares simpáticas es noradrenalina. Se almacena en los botones sinápticos de las neuronas que la secretan en pequeñas vesículas características que tienen centro denso (vesículas granuladas, véase antes). Las glándulas suprarrenales secretan noradrenalina y su derivado metilo, adrenalina, pero la adrenalina no es un mediador en las terminaciones simpáticas posganglionares. Como se explica en el capítulo 6, cada neurona posganglionar simpática tiene múltiples varicosidades a todo lo largo, y cada una de éstas parece ser un sitio en el cual se secreta noradrenalina.

También hay neuronas secretoras de noradrenalina y de adrenalina en el cerebro. Aquellas que secretan noradrenalina reciben el nombre apropiado de **neuronas noradrenérgicas**, aunque también se aplica el término **neuronas adrenérgicas**. Sin embargo, parece apropiado reservar este último término para las neuronas secretoras de adrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen noradrenalina se ubican en el *locus ceruleus* y otros núcleos del bulbo raquídeo y la protuberancia anular (fig. 7-2). Desde el *locus ceruleus*, los axones de las neuronas noradrenérgicas forman el sistema de dicho *locus*. Descienden a la médula espinal, entran en el cerebelo y ascienden para inervar los núcleos paraventricular, supraóptico y periventricular del hipotálamo, el tálamo y la base del telencéfalo, así como toda la neocorteza.

Biosíntesis y liberación de catecolaminas

Las principales **catecolaminas** que hay en el organismo (noradrenalina, adrenalina y dopamina) se forman por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido tirosina (fig. 7-1). Parte de ésta se constituye a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte es de origen dietético. La **fenilalanina hidroxilasa** se halla sobre todo en el hígado (recuadro clínico 7-3). La tirosina se transporta a las neuronas secretoras de catecolamina y las células de la médula suprarrenal mediante un mecanismo de concentración. Se convierte en dopa y luego en dopamina en el citoplasma de las células por acción de la **tirosina hidroxilasa** y la *dopa* **descarboxilasa**. La descarboxilasa, que también se llama descarboxilasa de L-aminoácido aromático, es muy similar a la descarboxilasa del 5-hidroxitriptófano, pero tal vez no idéntica. Luego, la dopamina ingresa a las vesículas granuladas, dentro de las cuales se convierte en noradrenalina por acción de la **dopamina hidroxilasa β** (**DBH**). Participa el isómero L-dopa, pero la noradrenalina que se forma tiene configuración D. El paso limitante de la velocidad en la síntesis es la conversión de tirosina a dopa. La tirosina hidroxilasa que cataliza este paso se halla sujeta a la inhibición por retroalimentación con dopamina y noradrenalina, lo cual ejerce un control interno del proceso sintético. El cofactor de la tirosina hidroxilasa es la **tetrahidrobiopterina**, que se convierte en dihidrobiopterina cuando la tirosina se transforma en dopa.

RECUADRO CLÍNICO 7-3

Fenilcetonuria

Ésta es un trastorno caracterizado por deficiencia mental grave y acumulación de grandes cantidades de **fenilalanina** y sus derivados cetoácidos en sangre, tejidos y orina. Casi siempre se debe a una deficiencia funcional derivada de la mutación del gen para la **fenilalanina hidroxilasa**. Este gen se sitúa en el brazo largo del cromosoma 12. Aún así, las catecolaminas se forman a partir de la tirosina y el daño cognitivo se debe sobre todo a la acumulación de fenilalanina y sus derivados en sangre. Por tanto, la fenilcetonuria puede tratarse con éxito considerable si se reduce mucho la cantidad de fenilalanina en la dieta. Este trastorno también puede ser consecuencia de **deficiencia de tetrahidrobiopterina** (**BH4**). Como esta última constituye un cofactor para la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa, además de la fenilalanina hidroxilasa, en los casos originados por deficiencia de tetrahidrobiopterina también hay carencia de catecolaminas y serotonina, además de la hiperfenilalaninemia. Esto causa hipotonía, inactividad y trastornos del desarrollo, los cuales se tratan con tetrahidrobiopterina, levodopa y 5-hidroxitriptófano, además de la restricción de fenilalanina. La tetrahidrobiopterina es esencial para la síntesis de óxido nítrico por acción de la óxido nítrico sintasa. La deficiencia grave de tetrahidrobiopterina altera la formación de óxido nítrico, y el sistema nervioso central se somete a un estrés oxidativo aumentado.

Algunas neuronas y células de la médula suprarrenal también contienen la enzima citoplásmica **feniletanolamina *N*-metiltransferasa** (**PNMT**), que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. Parece que en estas células la noradrenalina sale de las vesículas, se convierte en adrenalina y luego entra en otras vesículas de almacenamiento.

En las vesículas granuladas, la noradrenalina y la adrenalina se unen con trifosfato de adenosina y se vinculan con una proteína llamada **cromogranina A**. Aunque no en todas, en algunas neuronas noradrenérgicas las vesículas grandes granuladas también contienen neuropéptido Y. La cromogranina A es una proteína ácida de 49 kDa que se localiza en otras células neuroendocrinas y neuronas. Se han identificado seis **cromograninas** relacionadas. Se dice que tienen múltiples funciones intracelulares y extracelulares. Su concentración en plasma aumenta en pacientes con diversos tumores y en la hipertensión esencial, en la cual tal vez esto sea reflejo del incremento en la actividad simpática. Sin embargo, aún se desconocen sus funciones específicas.

Las catecolaminas se transportan hacia las vesículas granuladas mediante dos transportadores vesiculares; estos transportadores se inhiben con la reserpina.

Las catecolaminas se liberan de las neuronas autonómicas y las células de la médula suprarrenal por exocitosis. Como se encuentran en las vesículas granuladas, el trifosfato de adenosina, la cromogranina A y la hidroxilasa β de dopamina que no está unida con la membrana se liberan junto con noradrenalina y adrenalina. La vida media de la hidroxilasa β de dopamina es mucho mayor que la de las catecolaminas, y los valores circulantes de esta sustancia se modifica a causa de los factores genéticos y de otro tipo, además de la tasa de actividad simpática.

Catabolismo de las catecolaminas

La noradrenalina, como otros transmisores tipo amina y aminoácidos, se elimina de la hendidura sináptica mediante la unión con receptores postsinápticos, así como con receptores presinápticos (fig. 7-3), recaptación hacia las neuronas presinápticas o catabolismo. La recaptación es un mecanismo importante en el caso de la noradrenalina y la hipersensibilidad de las estructuras con desnervación simpática se explica en parte por este mecanismo. Después del corte de las neuronas noradrenérgicas, sus terminaciones degeneran, con pérdida de la recaptación que ocurría en ellas. Como consecuencia, hay más noradrenalina de otras fuentes disponible para estimular los receptores en los efectores autonómicos.

La adrenalina y la noradrenalina se metabolizan hasta productos sin actividad biológica por oxidación y metilación. La primera reacción está catalizada por monoaminooxidasa, la última por **catecol-*O*-metiltransferasa** (**COMT**). La monoaminooxidasa se ubica en la superficie externa de las mitocondrias. Tiene dos isoformas, MAO-A y MAO-B, que difieren en la especificidad de sustrato y la sensibilidad a los fármacos. La monoaminooxidasa tiene una distribución amplia, es muy abundante en las terminaciones nerviosas que secretan catecolaminas. La catecol-*O*-metiltransferasa también tiene una distribución abundante, sobre todo en hígado, riñones y músculo liso. En el cerebro, se encuentra en las células gliales y hay pequeñas cantidades en las neuronas postsinápticas, pero no se observa en las neuronas noradrenérgicas presinápticas. Por consiguiente, el metabolismo de catecolamina tiene dos patrones distintos.

La mayor parte de la adrenalina y la noradrenalina extracelulares son objeto de *O*-metilación; la medición de las concentraciones de derivados *O*-metilados normetanefrina y metanefrina en la orina es un buen indicador del ritmo de secreción de noradrenalina y adrenalina. La mayoría de los derivados *O*-metilados que no se excretan, se oxida y el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanillilmandélico [VMA]) es el metabolito de catecolamina más abundante en la orina. Pequeñas cantidades de los derivados *O*-metilados también se conjugan en sulfato y glucurónido.

Por otro lado, en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, la monoaminooxidasa intracelular (fig. 7-7) convierte de manera constante una parte de la noradrenalina en los derivados desaminados sin actividad fisiológica, el ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA) y su glicol correspondiente (DHPG). Después, éstos se convierten en sus derivados *O*-metilo correspondientes, vanillilmandélico y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG).

Receptores α y β

La adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores α y β; la noradrenalina tiene mayor afinidad por los receptores adrenérgicos α y la adrenalina por los adrenérgicos β. Como se indicó antes, los receptores α y β son receptores típicos acoplados con proteínas G y tienen múltiples formas. Muestran una relación estrecha con los receptores clonados para dopamina y serotonina, así como con los receptores muscarínicos para acetilcolina.

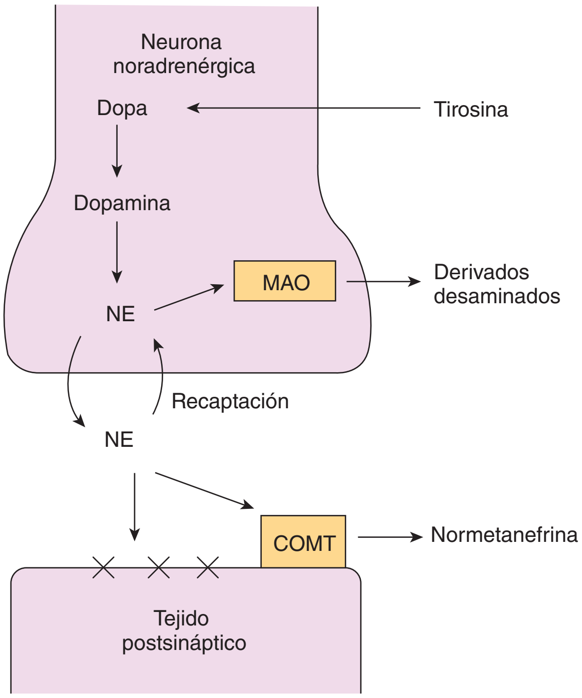


FIGURA 7-7 Fenómenos bioquímicos en las terminaciones noradrenérgicas. NE, noradrenalina; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa; X, receptor. Para favorecer la claridad, se omitieron los receptores presinápticos. Nótese que la monoaminooxidasa es intracelular, por lo que la noradrenalina se desamina de manera continua en las terminaciones noradrenérgicas. La catecol-*O*-metiltransferasa actúa sobre todo en la noradrenalina secretada.

La **clonidina** reduce la presión sanguínea cuando se suministra por vía central. Es un agonista α_2 y al principio se creyó que actuaba sobre los receptores α_2 presinápticos, lo cual disminuía la descarga central de noradrenalina. Sin embargo, su estructura se parece a la del **imidazol**, y se une con los receptores para imidazol con mayor afinidad que con los receptores adrenérgicos α_2. Una búsqueda ulterior condujo al descubrimiento de receptores para imidazol en el núcleo del haz solitario y la parte ventrolateral del bulbo raquídeo. La utilización de imidazoles reduce la presión sanguínea y tiene efecto depresor. Sin embargo, aún debe explorarse la importancia completa de estas observaciones.

Dopamina

En algunas partes del cerebro, la síntesis de catecolaminas se detiene en la dopamina (fig. 7-1), la cual puede secretarse hacia la hendidura sináptica. La recaptación activa de dopamina se produce mediante un transportador para dopamina dependiente de iones sodio y cloro. La dopamina se metaboliza hasta compuestos inactivos por acción de la monoaminooxidasa y la catecol-*O*-metiltransferasa, de manera análoga a la desactivación de la noradrenalina. El ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y el ácido homovanillílico (HVA) sobre todo se conjugan con sulfato.

Las neuronas dopaminérgicas se sitúan en varias regiones cerebrales, incluido el **sistema nigroestriado**, que se proyecta de la sustancia negra al cuerpo estriado y participa en el control motor, y el **sistema mesocortical**, que surge sobre todo de la región tegmentaria ventral (fig. 7-2). El sistema mesocortical se proyecta al núcleo *accumbens* y las regiones subcorticales límbicas; participa en el comportamiento de recompensa y adicción. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) en personas normales muestra que hay una pérdida constante de receptores para dopamina en los ganglios basales conforme avanza la edad. La pérdida es mayor en varones que en mujeres.

Receptores para dopamina

Se han clonado cinco diferentes receptores para dopamina y varios de ellos tienen múltiples expresiones. Esto genera una variedad de respuestas inducidas por dopamina. Aunque tal vez no todas, la mayoría de las reacciones a estos receptores está mediada por proteínas G heterotriméricas. Una de las dos formas de receptores D_2 pueden formar un heterodímero con el receptor SST5 para somatostatina, lo cual aumenta aún más el menú de respuestas a la dopamina. Se cree que la estimulación excesiva de receptores D_2 se relaciona con la esquizofrenia (recuadro clínico 7-4). Los receptores D_3 se hallan muy localizados, sobre todo en el núcleo *accumbens* (fig. 7-2). Los receptores D_4 tienen mayor afinidad que los demás receptores por el fármaco antipsicótico "atípico" **clozapina**, eficaz en la esquizofrenia pero con menos efectos colaterales extrapiramidales que los otros tranquilizantes mayores.

AMINOÁCIDOS EXCITADORES E INHIBIDORES

Glutamato

El aminoácido **glutamato** es el principal transmisor excitatorio en el cerebro y la médula espinal; se calcula que es el encargado del 75% de la transmisión excitatoria en el cerebro. El glutamato se forma por aminación reductora del intermediario del ciclo de Krebs cetoglutarato α en el citoplasma. La reacción es reversible, aunque en las neuronas glutaminérgicas, el glutamato se concentra en las vesículas sinápticas por acción del transportador unido a vesículas **BPN1**. La reserva citoplásmica de glutamina se enriquece con tres transportadores que importan glutamato desde el líquido intersticial y dos transportadores adicionales conducen el glutamato a los astrocitos, donde se convierte en glutamina y llega a las neuronas glutaminérgicas. La interacción de los astrocitos con las neuronas glutaminérgicas se muestra en la figura 7-8. Los astrocitos captan el glutamato liberado y lo convierten en glutamina, la cual regresa a las neuronas y se transforma otra vez en glutamato, que se libera como transmisor sináptico. La captación en neuronas y astrocitos es el mecanismo principal por el cual se elimina glutamato de las sinapsis.

Receptores para glutamato

Se conocen dos tipos de éstos: **receptores metabotrópicos** y **receptores ionotrópicos**. Los primeros son receptores acoplados con proteínas G que aumentan la concentración intracelular de trifosfato de inositol y diacilglicerol o que reducen el cAMP intracelular. Se han identificado 11 subtipos (cuadro 7-2). Los hay

RECUADRO CLÍNICO 7-4

Esquizofrenia

La **esquizofrenia** es una enfermedad que incluye deficiencias en múltiples sistemas cerebrales que alteran los pensamientos del individuo y sus interacciones con otros. Las personas con esquizofrenia sufren alucinaciones, ilusiones y pensamientos acelerados (síntomas positivos); además, presentan apatía, dificultad para enfrentar situaciones nuevas y poca espontaneidad o motivación (síntomas negativos). En todo el mundo, cerca de 1 a 2% de la población vive con esquizofrenia. Una combinación de factores genéticos, biológicos, culturales y psicológicos contribuye a la enfermedad. Gran cantidad de evidencia indica que una anomalía en el **sistema mesocortical** es el origen de la aparición de al menos algunos síntomas de la esquizofrenia. Al principio, la atención se enfocó en la estimulación excesiva de los **receptores para dopamina D_2** límbicos. La **anfetamina**, que induce la liberación cerebral de dopamina y noradrenalina, produce psicosis similar a esquizofrenia; se dice que en los esquizofrénicos se incrementan los valores cerebrales de receptores D_2 y hay una clara correlación entre la actividad antiesquizofrénica de muchos fármacos y su habilidad para bloquear los receptores D_2. Sin embargo, varios fármacos creados en fecha reciente son antipsicóticos eficaces, pero tienen unión limitada con los receptores D_2. En lugar de eso, se unen a los receptores D_4 y, en este momento, se realiza investigación activa sobre la posibilidad de que estos receptores se encuentren alterados en personas con esquizofrenia.

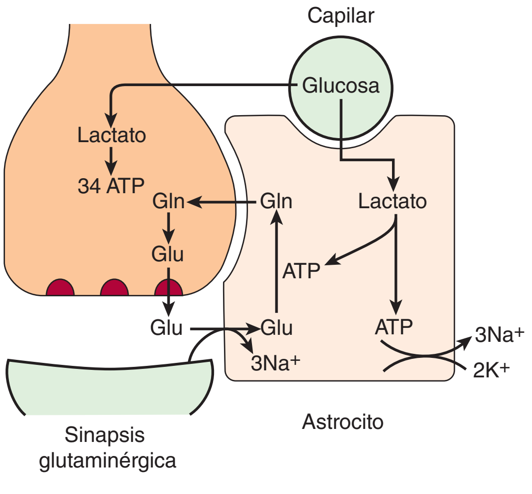


FIGURA 7-8 Ciclo de glutamato-glutamina en las neuronas glutaminérgicas y los astrocitos. El glutamato liberado hacia la hendidura sináptica es captado por un transportador para glutamato dependiente de iones sodio (Na^+) y se convierte en glutamina dentro del astrocito. La glutamina entra en la neurona y se transforma en glutamato. La glucosa se transporta hacia fuera de los capilares, luego ingresa a los astrocitos y las neuronas. En los astrocitos se metaboliza hasta lactato, con lo cual produce dos moléculas de trifosfato de adenosina (ATP). Una de éstas impulsa la conversión de glutamato en glutamina y la otra la utiliza la Na^+, K^+ ATP-asa para transportar tres moléculas iones sodio fuera de la célula a cambio de dos de potasio (K^+). En las neuronas, la glucosa se metaboliza en el ciclo del ácido cítrico, donde se generan 34 moléculas de trifosfato de adenosina.

presinápticos y postsinápticos, y tienen una distribución amplia en el cerebro. Parece que participan en la producción de la plasticidad sináptica, sobre todo en el hipocampo y el cerebelo. La eliminación del gen en uno de estos receptores, una de las formas de mGluR1, causa pérdida grave de coordinación motora y deficiencias en el aprendizaje espacial.

Los receptores ionotrópicos son conductos iónicos activados por ligando que se parecen a los receptores colinérgicos nicotínicos, y a los receptores para ácido aminobutírico y glicina. Hay tres tipos generales, cada uno nombrado según los congéneres del glutamato que generan su respuesta máxima. Se conocen **receptores para cainato** (cainato es un ácido aislado del alga marina), **receptores AMPA** (para α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato) y **receptores NMDA** (para *N*-metil-D-aspartato). Se han identificado cuatro subunidades α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato, cinco cainato y seis *N*-metil-D-aspartato, y cada una está codificada por un gen diferente. Al principio se pensaba que los receptores eran pentámeros, pero quizás algunos sean tetrámeros y aún se desconoce su estequiometría exacta.

Los receptores cainato son conductos iónicos sencillos que cuando se abren, hacen posible la entrada de iones sodio y la salida de iones potasio. Hay dos poblaciones de receptores α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato: un tipo es un conducto simple para iones sodio y uno también permite el paso de iones calcio. El equilibrio entre los dos en una sinapsis determinada puede cambiar con la actividad.

Asimismo, el receptor para *N*-metil-D-aspartato es un conducto catiónico, pero permite el paso de cantidades relativamente grandes de iones calcio y tiene varios rasgos únicos (fig. 7-9). Primero, la glicina facilita su función cuando se une a él y parece que la glicina es esencial para su respuesta normal al glutamato. Segundo, cuando se une con glutamato, se abre pero con potenciales de membrana normales, su conducto se bloquea con el ión magnesio (Mg^{2+}). Este bloqueo se elimina sólo cuando la neurona que contiene al receptor se despolariza de modo parcial mediante la activación de α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato u otros conductos que originan despolarización rápida a través de diferentes circuitos sinápticos. Tercero, la fenciclidina y la ketamina, que producen amnesia y sensación de disociación del ambiente, se unen con otro sitio dentro del conducto. La mayoría de las neuronas en las que actúa el glutamato, tiene receptores AMPA y NMDA. Los receptores para cainato son presinápticos en las terminaciones secretoras de ácido aminobutírico γ, y postsinápticos en varios sitios cerebrales localizados. Los receptores para cainato y α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato se encuentran en las células neurogliales y en neuronas, pero parece que los receptores para *N*-metil-D-aspartato sólo se encuentran en neuronas.

La concentración de receptores para dicho aspartato en el hipocampo es alta y el bloqueo de tales receptores previene la **potenciación a largo plazo**, una facilitación duradera de la transmisión en las vías neurales después de un periodo breve de estimulación de alta frecuencia. Por tanto, estos receptores bien podrían participar en la memoria y el aprendizaje.

Ácido aminobutírico γ

Éste es el principal mediador inhibidor del cerebro y, asimismo, produce la inhibición presináptica. El ácido aminobutírico γ, que se halla como aminobutirato β en los líquidos corporales, se forma por descarboxilación de glutamato (fig. 7-1). La enzima que cataliza esta reacción es la **glutamato descarboxilasa (GAD)**, que se encuentra en las terminaciones nerviosas de muchas partes del cerebro. El ácido aminobutírico γ se metaboliza sobre todo por transaminación al semialdehído succínico y de ahí a succinato en el ciclo del ácido cítrico. La **ácido aminobutírico transaminasa (GABA-T)** es la enzima que cataliza la transaminación. El fosfato de piridoxal, un derivado de la vitamina piridoxina del complejo B, es un cofactor para glutamato descarboxilasa y ácido aminobutírico γ transaminasa. Además, existe recaptación activa de ácido aminobutírico γ mediante el transportador de dicho ácido. Un transportador vesicular de ácido aminobutírico γ (VGAT) traslada GABA y glicina a las vesículas secretoras.

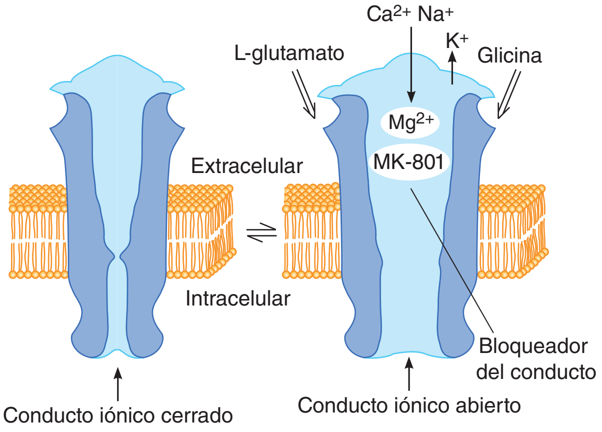


FIGURA 7-9 Representación esquemática del receptor para *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Cuando la glicina y el glutamato se unen con el receptor, el conducto iónico cerrado (**izquierda**) se abre, pero con el potencial de membrana de reposo, el conducto permanece bloqueado por iones magnesio (Mg^{2+}) (**derecha**). Este bloqueo se elimina si se produce una despolarización parcial por medio de otros estímulos a la neurona que tiene el receptor, en cuyo caso los iones calcio (Ca^{2+}) y los iones sodio (Na^{+}) entran en la neurona. El bloqueo también puede generarse por medio del fármaco maleato de dizocilpina (MK-801).

Receptores para ácido aminobutírico γ

Se han identificado tres tipos para estos receptores: GABA$_A$, GABA$_B$ y GABA$_C$. Los receptores ácido aminobutírico γ A y ácido aminobutírico γ B tienen una distribución amplia en el sistema nervioso central, mientras que en los vertebrados adultos los receptores ácido aminobutírico γ C se encuentran casi de manera exclusiva en la retina. Los receptores GABA$_A$ y GABA$_C$ son conductos iónicos formados por cinco subunidades que rodean un poro, como los receptores nicotínicos para acetilcolina y muchos de los receptores para glutamato. En este caso, el ion es de cloro (fig. 7-10). Los receptores ácido aminobutírico γ B son metabotrópicos y están acoplados con proteínas G heterotriméricas que aumentan la conductancia de los conductos para los iones potasio, inhiben la adenililo ciclasa e inhiben la entrada de iones calcio. Los aumentos en la salida de iones cloro y la salida de iones potasio, así como el decremento de la salida de iones calcio generan hiperpolarización de las neuronas, lo cual origina un potencial postsináptico inhibidor. La mediación de la proteína G en los efectos del receptor ácido aminobutírico γ B es única, ya que participa el heterodímero de proteína G y no una sola proteína.

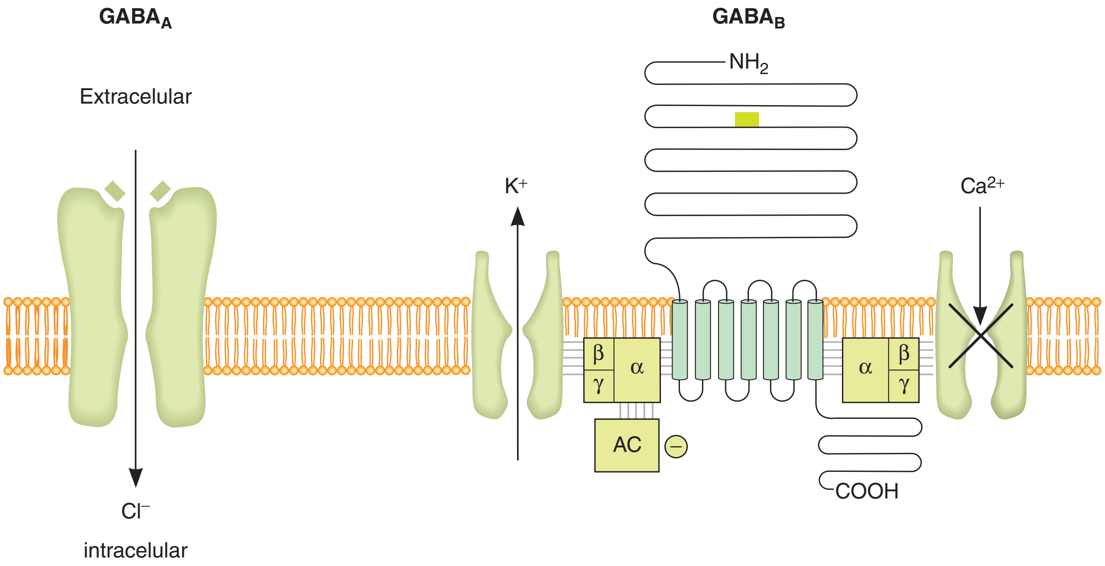


FIGURA 7-10 Diagrama de los receptores ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$) y ácido aminobutírico γ B ($GABA_B$) y muestra sus acciones principales. La proteína G que media los efectos de los receptores $GABA_B$ es un heterodímero. (Reproducida con autorización de Bowery NG, Brown DA: The cloning of $GABA_B$ receptors. Nature 1997;386:223. Copyright © 1997 by Macmillan Magazines.)

Los receptores ácido aminobutírico γ C son relativamente sencillos, ya que constituyen pentámeros de tres subunidades ρ en varias combinaciones. Por otro lado, los receptores ácido aminobutírico γ A son pentámeros formados por varias combinaciones de seis subunidades α, cuatro β, cuatro γ, una δ y una ε. Esto les otorga propiedades muy diferentes de un sitio a otro.

Una observación muy interesante es la presencia de una estimulación crónica ligera de los receptores ácido aminobutírico γ A en el sistema nervioso central, la cual es favorecida por el GABA en el líquido intersticial. Esta estimulación de fondo elimina el “ruido” causado por la descarga incidental de miles de millones de unidades neurales y mejora mucho la proporción señal-ruido en el cerebro. Es posible que tal liberación de ácido aminobutírico γ disminuya conforme avanza la edad, lo cual induce pérdida de especificidad en las respuestas de las neuronas visuales. El apoyo a esta hipótesis deriva de estudios en los que la microinyección de ácido aminobutírico γ en monos de edad avanzada produjo la restauración de la especificidad de las neuronas visuales.

El aumento en la conductancia de iones cloro originado por los receptores ácido aminobutírico γ A se potencia con las benzodiazepinas, fármacos con intensa actividad ansiolítica que también son eficaces como relajantes musculares, anticonvulsivos y sedantes. Las benzodiazepinas se unen con las subunidades α. El diazepam y otras benzodiazepinas se usan en todo el mundo. Al menos en parte, los barbitúricos y el alcohol actúan mediante la facilitación de la conductancia de iones cloro a través del conducto para este anión. Los metabolitos de las hormonas esteroideas progesterona y desoxicorticosterona se unen con los receptores ácido aminobutírico γ A y aumentan la conductancia del ion cloro. Desde hace muchos años se sabe que la progesterona y la desoxicorticosterona inducen el sueño y tienen efecto anestésico a dosis altas; estos efectos se deben a su actividad en los receptores del ácido aminobutírico γ A.

Una segunda clase de receptores para benzodiazepinas se encuentra en las glándulas endocrinas secretoras de esteroides y otros tejidos periféricos, de ahí que tales receptores se llamen **receptores periféricos para benzodiazepinas**. Es probable que éstos participen en la síntesis de esteroides, tal vez funcionen como la proteína StAR en el desplazamiento de los esteroides hacia las mitocondrias. Otra posibilidad es que tengan una función reguladora de la proliferación celular. Los receptores para benzodiazepinas de tipo periférico también se encuentran en los astrocitos del cerebro y en tumores cerebrales.

Glicina

La glicina tiene efectos excitadores e inhibidores en el sistema nervioso central. Cuando ésta se une con receptores de *N*-metil-D-aspartato, los torna más sensibles. La glicina parece derramarse de las uniones sinápticas al líquido intersticial; por ejemplo, en la médula espinal es factible que dicha glicina facilite la transmisión del dolor mediante los receptores de *N*-metil-D-aspartato en el asta dorsal. No obstante, en parte la glicina también produce inhibición directa, sobre todo en el tallo encefálico y la médula espinal. Al igual que el ácido aminobutírico γ, aquélla actúa por aumento de la conductancia de iones cloro. La estricnina contrarresta su actividad. El cuadro clínico de crisis convulsivas e hiperactividad muscular producido por la estricnina subraya la importancia de la inhibición postsináptica en la función neural normal. El receptor para glicina que ejerce inhibición es un conducto para iones cloro; aquél es un pentámero formado hasta por dos subunidades: la subunidad α que se une con el ligando y la subunidad β estructural. Hace poco se presentó evidencia sólida en cuanto a que tres tipos de neuronas son las encargadas de la inhibición directa en la médula espinal: las neuronas secretoras de glicina, las cuales generan ácido aminobutírico γ, y las que secretan ambas moléculas. Se cree que las neuronas secretoras sólo de glicina tienen el transportador para esta sustancia GLYT2; las que secretan ácido aminobutírico γ tendrían GAD y aquellas que secretan glicina y GABA poseen los dos tipos. Este tercer tipo de neurona resulta muy interesante porque parece que las neuronas tienen glicina y ácido aminobutírico γ en las mismas vesículas.

Anestesia

Aunque los anestésicos generales se han usado durante milenios, es poco lo que se comprende sobre su mecanismo de acción. Sin embargo, hoy los alcoholes, los barbitúricos y muchos anestésicos volátiles inhalados en apariencia también actúan sobre los receptores de los conductos iónicos, en especial sobre los receptores de ácido aminobutírico γ A y glicina para aumentar la conductancia para los iones cloro. Parece que la variación regional de las actividades anestésicas en el sistema nervioso central es paralela a los subtipos de receptores de ácido aminobutírico γ A. Otros anestésicos inhalados no actúan mediante aumento en la actividad del receptor para ácido aminobutírico γ, pero parece que inhiben los receptores de *N*-metil-D-aspartato y de α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato, en su lugar.

En contraste con los anestésicos generales, los anestésicos locales producen anestesia mediante el bloqueo de la conducción en los nervios periféricos con la unión reversible y la desactivación de conductos de sodio. En situaciones normales, la entrada de iones sodio a través de estos conductos causa despolarización de las membranas celulares nerviosas y propagación de impulsos hacia la terminación nerviosa. Cuando se interrumpen la despolarización y la propagación, el individuo pierde sensibilidad en las áreas correspondientes al nervio.

TRANSMISORES DE MOLÉCULAS GRANDES: NEUROPÉPTIDOS

Sustancia P y otras taquicininas

La sustancia P es un polipéptido que contiene 11 residuos de aminoácidos; se encuentra en el intestino, varios nervios periféricos y en muchas partes del sistema nervioso central. Es un integrante de la familia de seis polipéptidos de mamíferos llamados taquicininas que difieren en el extremo terminal amino, pero tienen la misma secuencia terminal carboxilo de Phe-X-Gly-LeuMet-NH_2, donde X es Val, His, Lys o Phe. Los miembros de la familia se listan en el cuadro 7-3. Hay muchas taquicininas relacionadas con otros vertebrados e invertebrados.

Las taquicininas de mamíferos se hallan codificadas por dos genes. El **gen neurocinina N** codifica sólo un polipéptido conocido: la neurocinina B. El **gen de sustancia P-neurocinina A** codifica los cinco polipéptidos restantes. Tres se forman mediante el procesamiento alternativo del RNA primario y dos por procesamiento posterior a la traducción.

CUADRO 7-3 **Taquicininas de los mamíferos**

Gen	Productos polipeptídicos	Receptores
SP/NKA	Sustancia P	Sustancia P (NK-1)
	Neurocinina A	
	Neuropéptido K	Neuropéptido K (NK-2)
	Neuropéptido α	
	Neurocinina A (3-10)	
NKB	Neurocinina B	Neurocinina B (NK-3)

Se conocen tres receptores para neurocinina. Dos de ellos, los receptores para sustancia P y neuropéptido K, corresponden a los receptores acoplados con proteína G. La estimulación del receptor para sustancia P induce la activación de fosfolipasa C y aumenta la formación de trifosfato de inositol y diacilglicerol.

Hay altas concentraciones de la sustancia P en las terminaciones de las neuronas aferentes primarias en la médula espinal y es probable que sea el mediador en la primera sinapsis de las vías para transmisión del dolor en el asta dorsal. También se encuentran concentraciones altas en el **sistema nigroestriado**, donde su concentración es proporcional a la de la dopamina, y en el hipotálamo, donde quizá participe en la regulación neuroendocrina. Cuando se inyecta sustancia P en la piel, aparece enrojecimiento e inflamación y tal vez sea el mediador liberado por las fibras nerviosas que hacen posible el reflejo axónico. En el intestino, participa en la peristalsis. Hace poco se informó que un antagonista del receptor NK-1 con actividad central tiene acción antidepresiva en seres humanos. Este efecto antidepresivo tarda en desarrollarse, como el de los antidepresivos que influyen en el metabolismo cerebral de monoamina, pero el inhibidor de NK-1 no altera las monoaminas cerebrales en animales de experimentación. Se desconoce la función de las otras taquicininas.

Péptidos opioides

El cerebro y el tubo digestivo contienen receptores que se unen a la morfina. La búsqueda de ligandos endógenos para estos receptores condujo al descubrimiento de dos pentapéptidos muy relacionados (**encefalinas**, cuadro 7-4) que se vinculan con los receptores opioides. Uno contiene metionina (**metencefalina**)

CUADRO 7-4 **Péptidos opioides y sus precursores**

Precursor	Péptidos opioides	Estructuras
Proencefalina	Metencefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
	Leuencefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
	Octapéptido	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
	Heptapéptido	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Proopiomelanocortina	Endorfina β	Tyr-Gly-Glu-Phe-Met-Thr-Ser-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln
Prodinorfina	Dinorfina 1-8	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
	Dinorfina 1-17	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
	Neoendorfina α	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
	Neoendorfina β	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

y, el otro, leucina (**leuencefalina**). Éstos y otros péptidos que se unen a receptores opioides se denominan **péptidos opioides**. Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y en muchas partes distintas del cerebro; parece que funcionan como transmisores sinápticos. Se hallan en la sustancia gelatinosa y tienen actividad analgésica cuando se inyectan en el tallo encefálico. Además, reducen la motilidad intestinal.

Como otros péptidos pequeños, los opioides se sintetizan como parte de moléculas precursoras más grandes. Se han identificado más de 20 péptidos opioides activos. No obstante, a diferencia de otros péptidos los de tipo opioide poseen varios precursores diferentes. Cada uno muestra una forma “prepro-” y otra “pro-”, a partir de la cual se divide el péptido señal. En el cuadro 7-4, se listan los tres precursores que se han caracterizado y los péptidos opioides que producen. La **proencefalina** se identificó primero en la médula suprarrenal, pero también es precursora de la metencefalina y la leuencefalina en el encéfalo. Cada molécula de proencefalina contiene cuatro metencefalinas, una leuencefalina, un octapéptido y un heptapéptido. La **proopiomelanocortina**, una molécula precursora grande que se encuentra en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis y el cerebro, contiene endorfina β, un polipéptido de 31 residuos de aminoácidos que tiene metencefalina en su extremo amino. Hay sistemas de neuronas secretoras de encefalina y de endorfina β separados en el encéfalo. La endorfina β también se libera a la corriente sanguínea desde la hipófisis. Una tercera molécula precursora es la **prodinorfina**, una proteína que contiene tres residuos de leuencefalina relacionados con dinorfina y neoendorfina. La dinorfina 1-17 se encuentra en el duodeno; la dinorfina 1-8, en la hipófisis posterior y el hipotálamo. Las neoendorfinas α y β también se hallan en el hipotálamo. Todavía se desconocen las razones de la presencia de múltiples precursores de péptidos opioides y de los péptidos en la circulación, en el cerebro y en el tubo digestivo.

Las encefalinas se metabolizan sobre todo por acción de dos peptidasas: encefalinasa A, que divide el enlace Gly-Phe, y la encefalinasa B, que rompe el enlace Gly-Gly. La aminopeptidasa, la cual fracciona el enlace Tyr-Gly, también contribuye a su metabolismo.

Los receptores opioides se han estudiado con detalle y hasta hoy se conocen tres: μ, κ y δ. Difieren en sus efectos fisiológicos (cuadro 7-5); en su distribución en el encéfalo y otros sitios, y en su afinidad por varios péptidos opioides. Los tres son receptores acoplados a proteína G y todos inhiben la adenilil ciclasa. En los ratones con supresión de los receptores μ, la morfina no genera analgesia, síntomas de abstinencia ni autoadministración de nicotina. La eliminación selectiva del otro sistema no origina este bloqueo. La activación de los receptores μ aumenta la conductancia de iones potasio, lo cual hiperpolariza las neuronas centrales y las aferentes primarias. La activación de los receptores κ y δ cierra los conductos de calcio.

La afinidad de los ligandos individuales por los tres tipos de receptores se resume en la figura 7-11. Las endorfinas sólo se unen a los receptores μ, los receptores principales que median la analgesia. Otros péptidos opioides se vinculan con múltiples receptores opioides.

CUADRO 7-5 Efectos fisiológicos de la estimulación de receptores opiáceos

Receptor	Efecto
μ	Analgesia
	Sitio de acción de la morfina
	Depresión respiratoria
	Estreñimiento
	Euforia
	Sedación
	Aumento de la secreción de hormona del crecimiento y prolactina
	Miosis
κ	Analgesia
	Diuresis
	Sedación
	Miosis
	Disforia
δ	Analgesia

Otros polipéptidos

Hay muchos otros polipéptidos en el encéfalo. Por ejemplo, hay somatostatina en varias partes de dicho órgano, donde al parecer ésta funciona como neurotransmisor con efectos en las señales sensitivas, la actividad locomotora y la función cognitiva. En el hipotálamo, esta hormona inhibidora de la hormona del crecimiento se secreta hacia los vasos portales de la hipófisis; en el páncreas endocrino, inhibe la secreción de insulina y de otras enzimas pancreáticas y, en el tubo digestivo, constituye un regulador gastrointestinal inhibidor importante. Ya se identificó una familia de cinco receptores distintos para somatostatina (SSTR1 a SSTR5). Todos son receptores acoplados con proteína G. Inhiben la adenilil ciclasa y ejercen varios efectos más en los sistemas de mensajeros intracelulares. Parece que SSTR2 media las actividades cognitivas y el bloqueo de la secreción de hormona del crecimiento, mientras que SSTR5 impide la secreción de insulina.

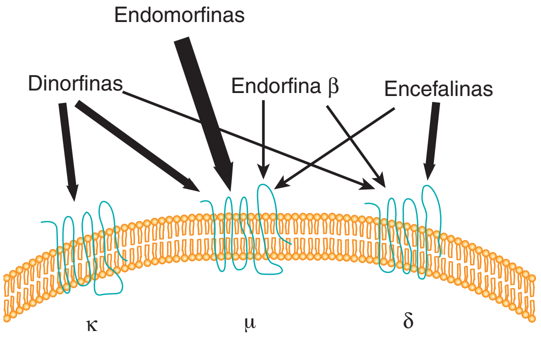


FIGURA 7-11 Receptores opioides. Se muestran los ligandos para los receptores κ, μ, y δ; el grosor de las flechas es proporcional a la afinidad del receptor por cada ligando. (Reproducida con autorización de Julius DJ: Another spark for the masses? Nature 1997;386:442. Copyright © 1997 by Macmillan Magazines.)

La vasopresina y la oxitocina no sólo se secretan como hormonas, también están presentes en las neuronas proyectadas hacia el tallo encefálico y la médula espinal. El cerebro contiene bradicinina, angiotensina II y endotelina. Las hormonas gastrointestinales péptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina-4 (CCK-4) y colecistocinina-8 (CCK-8) asimismo se encuentran en el encéfalo. Hay dos tipos de receptores para colecistocinina en dicho órgano, la colecistocinina A (CCK-A) y la colecistocinina B (CCK-B). La CCK-8 actúa en ambos sitios de unión, mientras que la CCK-4 se desempeña en los sitios para CCK-B. La gastrina, la neurotensina, la galanina y el péptido liberador de gastrina también se encuentran en el tubo digestivo y el cerebro. Ya se clonaron la neurotensina y los receptores para péptido intestinal vasoactivo, y se demostró que son receptores acoplados a la proteína G. El hipotálamo contiene gastrinas 17 y 34. El péptido comentado induce vasodilatación y se encuentra en las fibras nerviosas vasomotoras. Se desconocen las funciones de estos péptidos en el sistema nervioso.

El **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (**CGRP**) es un polipéptido que existe en dos modalidades en ratas y seres humanos: CGRPα y CGRPβ. En los seres humanos, estas dos formas difieren sólo en tres residuos de aminoácidos, pero se codifican en genes distintos. En las ratas, y tal vez en los seres humanos, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina β está presente en el tubo digestivo, mientras que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina β se encuentra en las neuronas aferentes primarias, en las que proyectan los impulsos gustativos al tálamo y en las neuronas del paquete prosencefálico medial. Además se halla junto con la sustancia P en las ramas de las neuronas aferentes primarias que terminan cerca de los vasos sanguíneos. En la circulación, existe inmunorreactividad similar a la del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la inyección de éste induce vasodilatación. El CGRPα y la hormona reductora de calcio calcitonina son productos del gen de la calcitonina. En la glándula tiroides, el corte y el pegado produce el mRNA que codifica para la calcitonina, mientras que en el cerebro, el corte y el pegado alternativos genera el mRNA que codifica para péptido relacionado con el gen de la calcitonina α. El CGRP tiene poco efecto en el metabolismo del calcio y la calcitonina es sólo un vasodilatador débil.

El **neuropéptido Y** es un polipéptido que contiene 36 residuos de aminoácidos, actúa al menos en dos de los cuatro receptores acoplados con proteína G conocidos: Y_1, Y_2, Y_4 y Y_5. El neuropéptido Y se encuentra en todo el cerebro y el sistema nervioso autónomo. Cuando se inyecta en el hipotálamo, este polipéptido incrementa la ingestión de alimento y los inhibidores del neuropéptido Y disminuyen el consumo de alimento. El cuerpo de las neuronas que contienen neuropéptido Y está en los núcleos arqueados y se proyectan a los núcleos paraventriculares.

OTROS TRANSMISORES QUÍMICOS

Transmisores de purina y pirimidina

Después de un prolongado debate, ahora parece claro que el trifosfato de adenosina, la uridina, la adenosina y los metabolitos de adenosina son neurotransmisores o neurorreguladores. La adenosina es un neurorregulador que actúa como depresor general del sistema nervioso central y tiene amplios efectos adicionales en todo el organismo. Actúa en cuatro receptores: A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3. Todos son receptores acoplados con proteína G e incrementan (A_{2A} y A_{2B}) o reducen (A_1 y A_3) las concentraciones de cAMP. Los efectos estimulantes del café y el té se deben al bloqueo de los receptores de adenosina por la cafeína y la teofilina. Hoy en día, existe un interés considerable en el uso potencial de antagonistas A_1 para disminuir la liberación excesiva de glutamato y así minimizar los efectos de las apoplejías.

El trifosfato de adenosina también se halla en proceso de establecerse como transmisor, posee amplios efectos mediados por receptor en el organismo. Parece que las nucleotidasas solubles se liberan con trifosfato de adenosina y éstas aceleran su eliminación después de generar sus efectos. Ya se demostró que el trifosfato de adenosina media las respuestas sinápticas rápidas en el sistema nervioso autónomo y una respuesta rápida en la habénula. El trifosfato de adenosina se une con los receptores P2X, que son conductos iónicos activados por ligando; se han identificado siete subtipos ($P2X_1$-$P2X_7$). Los receptores P2X tienen gran distribución en todo el organismo; por ejemplo, los receptores $P2X_1$ y $P2X_2$ se encuentran en el asta dorsal, lo cual indica la participación de trifosfato de adenosina en la transmisión sensitiva. Este último se une con los receptores P2Y, que son receptores acoplados con proteína G. Se conocen ocho subtipos de receptores P2Y: $P2Y_1$, $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$, $P2Y_{11}$, $P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$ y $P2Y_{14}$.

Canabinoides

Ya se clonaron dos receptores con una gran afinidad por Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), el ingrediente psicoactivo de la marihuana. El receptor CB_1 desencadena un descenso en la concentración intracelular de cAMP mediado por proteína G y es abundante en las vías centrales para el dolor, así como en regiones del cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral. El ligando endógeno para el receptor es **anandamida**, un derivado del ácido araquidónico. Este compuesto simula euforia, tranquilidad, estados de ensoñación, somnolencia y analgesia que produce la marihuana. También hay receptores CB_1 en los tejidos periféricos, cuyo bloqueo reduce el efecto vasodilatador de la anandamida. Sin embargo, parece que dicho efecto es indirecto. Asimismo, se clonó un receptor CB_2 y su ligando endógeno podría ser la **palmitoiletanolamida** (**PEA**). No obstante, se desconoce la actividad fisiológica de este compuesto.

Gases

El óxido nítrico (NO) es un compuesto liberado por el endotelio de los vasos sanguíneos, como el factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), y también se produce en el cerebro. Se sintetiza a partir de la arginina, una reacción catalizada en el encéfalo por una de las tres formas de la óxido nítrico sintasa. Activa la guanililo ciclasa y, a diferencia de otros transmisores, es un gas que cruza las membranas celulares con facilidad y se une directamente con dicha ciclasa. El óxido nítrico quizás sea la señal mediante la cual las neuronas postsinápticas se comunican con las terminaciones presinápticas en la potenciación a largo plazo y la depresión prolongada. La óxido nítrico sintasa requiere la forma reducida del fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADPH) y hoy se sabe que la NADPH diaforasa (NDP), para la cual se cuenta con una tinción histoquímica desde hace muchos años, es la óxido nítrico sintasa.

Otras sustancias

Las *prostaglandinas* son derivados del ácido araquidónico, las cuales se hallan en el sistema nervioso. Se encuentran en fracciones de terminaciones nerviosas de homogeneizados de cerebro y se liberan del tejido neural *in vitro*. Ya se describió un transportador putativo para prostaglandinas con 12 dominios transmembrana. Sin embargo, parece que las prostaglandinas ejercen su efecto mediante la regulación de reacciones mediadas por cAMP y no porque funcionen como transmisores sinápticos.

Muchos esteroides son **esteroides neuroactivos**; o sea que influyen en la función cerebral, aunque no son neurotransmisores en el sentido usual. Los esteroides circulantes entran en el cerebro con facilidad y las neuronas poseen múltiples receptores para esteroides sexuales y glucocorticoides. Además de funcionar de la manera establecida mediante la unión con DNA (efectos genómicos), algunos esteroides parecen actuar con rapidez a través de un efecto directo en las membranas celulares (efectos no genómicos). Los efectos de los esteroides en los receptores de ácido aminobutírico γ ya se describieron antes. Hoy se cuenta cada vez más con evidencia de que el cerebro puede producir algunos esteroides con actividad hormonal a partir de precursores esteroides más sencillos y se acuñó el término **neuroesteroides** para referirse a estos productos. La progesterona facilita la formación de mielina, pero todavía se desconoce la función exacta de la mayoría de los esteroides en la regulación del funcionamiento cerebral.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los neurotransmisores y los neurorreguladores se dividen en dos categorías principales: transmisores de molécula pequeña (monoaminas, catecolaminas y aminoácidos) y transmisores de molécula grande (neuropéptidos). Por lo general, los neuropéptidos se ubican junto a uno de los neurotransmisores de molécula pequeña.
- Las monoaminas incluyen acetilcolina, serotonina e histamina. Las catecolaminas comprenden la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina. Los aminoácidos incluyen glutamato, ácido aminobutírico γ y glicina.
- La acetilcolina se encuentra en la unión neuromuscular, los ganglios autonómicos y las uniones entre los nervios parasimpáticos posganglionares y el órgano efector, así como en algunas uniones simpáticas posganglionares entre el nervio y el efector. Asimismo, se localiza en el complejo prosencefálico basal y en el complejo colinérgico pontomesencefálico. Existen dos tipos principales de receptores colinérgicos: muscarínicos (receptores acoplados con proteína G) y nicotínicos (receptores que son conductos iónicos activados por ligando).
- La serotonina (5-hidroxitriptamina) se encuentra en el tallo encefálico, los núcleos del rafe medio que se proyectan a porciones del hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal. Hay al menos siete tipos de receptores de 5-hidroxitriptamina y muchos de éstos tienen subtipos. La mayoría comprende receptores acoplados con proteína G.
- Las neuronas que contienen noradrenalina se hallan en el *locus ceruleus,* así como otros núcleos medulares y pontinos. Algunas neuronas también contienen feniletanolamina *N*-metiltransferasa, que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. Estas dos actúan sobre los receptores α y β; la noradrenalina posee mayor afinidad por los receptores adrenérgicos α y la adrenalina por los adrenérgicos β. Son receptores acoplados con proteína G y cada uno presenta múltiples formas.
- El aminoácido glutamato es el principal transmisor excitatorio en el sistema nervioso central. Se conocen dos tipos principales de receptores para glutamato: metabotrópicos (receptores acoplados con proteína G) e ionotrópicos (conductos iónicos activados por ligando, incluidos cainita, monofosfato de adenosina y *N*-metil-D-aspartato).
- El ácido aminobutírico γ es el principal mediador inhibidor en el cerebro. Se han identificado tres subtipos de receptores para este ácido: $GABA_A$ y $GABA_C$ (conductos iónicos activados por ligando), y $GABA_B$ (acoplado con proteína G). Los receptores de ácido aminobutírico γ A y ácido aminobutírico γ B muestran una distribución amplia en el sistema nervioso central.
- Hay tres tipos de receptores opioides acoplados con proteína G (μ, κ y δ) que difieren en sus efectos fisiológicos; distribución en el encéfalo y otros sitios, así como en su afinidad por diversos péptidos opioides.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas, elija una sola respuesta a menos que se indique lo contrario.

1 ¿Cuál de los siguientes es un conducto iónico activado por ligando?
A) Receptor de péptido intestinal vasoactivo
B) Receptor para noradrenalina
C) Receptor de ácido aminobutírico γ A
D) Receptor de ácido aminobutírico γ B
E) Receptor metabotrópico para glutamato

2. ¿Cuál de los siguientes transmisores sinápticos *no* es un péptido, polipéptido o proteína?
A) Sustancia P
B) Metencefalina
C) Endorfina β
D) Serotonina
E) Dinorfina

3. ¿Cuál de los siguientes receptores debería activarse para esperar que disminuya la ansiedad?
A) Receptores colinérgicos nicotínicos
B) Receptores para glutamato
C) Receptores ácido aminobutírico γ A
D) Receptores para glucocorticoides
E) Receptores adrenérgicos α_1

4. ¿Cuál de los siguientes receptores está acoplado con una proteína G heterotrimérica?
A) Receptor para glicina
B) Receptor ácido aminobutírico γ B
C) Receptor nicotínico para acetilcolina en la unión mioneural
D) Receptor de 5-hidroxitriptamina 3
E) Receptor de péptido natriurético auricular

5. ¿Cuál de los siguientes *no* se esperaría que intensificara la transmisión adrenérgica?
A) Un fármaco que aumente la entrada de arginina a las neuronas
B) Un compuesto que intensifique la actividad de la hidroxilasa de tirosina
C) Un medicamento que amplifique la actividad de la dopamina β-hidroxilasa
D) Un fármaco que inhiba la monoaminooxidasa
E) Un compuesto que impida la recaptación de noradrenalina

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.
Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. Oxford University Press, 2002.
Fink KB, Göthert M: 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. Pharmacol Rev 2007;59:360.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.
Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW: The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1989;29:365.
Nadeau SE, et al: *Medical Neuroscience*, Sauders, 2004.
Olsen RW: The molecular mechanism of action of general anesthetics: Structural aspects of interactions with GABAA receptors. Toxicol Lett 1998;100:193.
Owens DF, Kriegstein AR: Is there more to GABA than synaptic inhibition? Nat Rev Neurosci 2002;3:715.
Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

Propiedades de los receptores sensitivos

CAPÍTULO

8

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la clasificación de los receptores sensitivos.
- Nombrar los tipos de receptores sensitivos que hay en la piel y explicar su relación con el tacto, el frío, el calor y el dolor.
- Definir el potencial generador.
- Explicar los elementos esenciales de la codificación sensitiva.

INTRODUCCIÓN

La información sobre el ambiente interno y externo activa el sistema nervioso central (SNC) mediante diversos **receptores sensitivos**. Estos receptores son transductores que convierten varias formas de energía ambiental en potenciales de acción en las neuronas. En este capítulo, se consideran las características de estos receptores, la manera en que generan impulsos en las neuronas aferentes y los principios generales o "leyes" que se aplican a la sensibilidad. Se subrayan los receptores mediadores de la sensibilidad al contacto, y los capítulos siguientes se enfocan en otros procesos sensitivos.

En la escuela primaria se aprende que existen "cinco sentidos", pero esa afirmación considera sólo algunas de las sensaciones que llegan a la conciencia del sujeto. Además, algunos receptores sensitivos transmiten datos que no llegan a la conciencia. Por ejemplo, los husos musculares aportan información sobre la longitud muscular y otros receptores proporcionan información sobre la presión sanguínea arterial, la temperatura de la sangre en la cabeza y el pH del líquido cefalorraquídeo. La lista de sentidos del cuadro 8-1 está simplificada. Por ejemplo, los conos y los bastones responden al máximo ante luz con distinta longitud de onda y hay tres tipos diferentes de conos, uno para cada uno de los colores primarios. Se conocen cinco modalidades de sabor: dulce, salado, ácido, amargo y *umami*. Los sonidos de distintos tonos se perciben porque diferentes grupos de células vellosas de la cóclea se activan al máximo con ondas sonoras de varias frecuencias. El que estas diversas respuestas a la luz, sabor y sonido deban considerarse como sentidos separados, es una cuestión semántica que en el contexto de hoy en día es académica.

RECEPTORES SENSITIVOS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

En fisiología, el término *receptor* se usa no sólo para referirse a los receptores sensitivos, sino también en un sentido muy distinto, a las proteínas que se unen a neurotransmisores, hormonas y otras sustancias con gran afinidad y especificidad como primer paso para iniciar respuestas fisiológicas específicas.

CLASIFICACIÓN DE RECEPTORES SENSITIVOS

Se han llevado a cabo muchos intentos para clasificar los receptores sensitivos, pero ninguno ha tenido un éxito completo. Una clasificación los divide en: 1) telerreceptores ("receptores a distancia"), los cuales se encargan de fenómenos a distancia; 2) exterorreceptores, que se ocupan del ambiente externo cercano;

CUADRO 8-1 Modalidades sensitivas principales

Sistema sensitivo	Modalidad	Energía del estímulo	Clase de receptor	Tipos celulares receptores
Somatosensitivo	Tacto	Golpe, flúter 5-40 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Meissner
Somatosensitivo	Tacto	Movimiento	Mecanorreceptor cutáneo	Receptores del folículo piloso
Somatosensitivo	Tacto	Presión profunda, vibración 60-300 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Pacini
Somatosensitivo	Tacto	Tacto, presión	Mecanorreceptor cutáneo	Células de Merkel
Somatosensitivo	Tacto	Presión sostenida	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Ruffini
Somatosensitivo	Propiocepción	Estiramiento	Mecanorreceptor	Husos musculares
Somatosensitivo	Propiocepción	Tensión	Mecanorreceptor	Órgano tendinoso de Golgi
Somatosensitivo	Temperatura	Térmica	Termorreceptor	Receptores para frío y calor
Somatosensitivo	Dolor	Química, térmica y mecánica	Quimiorreceptor, termorreceptor y mecanorreceptor	Receptores polimodales o nociceptores químicos, térmicos y mecánicos
Somatosensitivo	Prurito	Química	Quimiorreceptor	Nociceptor químico
Visual	Visión	Luz	Fotorreceptor	Conos, bastones
Auditivo	Audición	Sonido	Mecanorreceptor	Células vellosas (cóclea)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración angular	Mecanorreceptor	Células vellosas (conductos semicirculares)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración lineal, gravedad	Mecanorreceptor	Células vellosas (órganos de los otolitos)
Olfatorio	Olfato	Química	Quimiorreceptor	Neurona sensitiva olfatoria
Gustativo	Gusto	Química	Quimiorreceptor	Papilas gustativas

3) interorreceptores, los cuales se encargan del ambiente interno, y 4) propiorreceptores, que brindan información sobre la posición del cuerpo en el espacio en cualquier instante determinado. Sin embargo, el componente consciente de la propiocepción ("imagen corporal") en realidad es una síntesis de la información obtenida no sólo de los receptores en y alrededor de las articulaciones, sino también de los receptores cutáneos de contacto y presión.

Otros términos especiales se usan para identificar los receptores sensitivos. Los receptores cutáneos de contacto y presión son **mecanorreceptores**. Se dice que los estímulos que pueden ser nocivos, como dolor, y calor y frío extremos, están mediados por **nociceptores**. El término **quimiorreceptor** se usa para referirse a los receptores estimulados por un cambio en la composición química del ambiente en el que se ubican. Éstos incluyen receptores para el gusto y el olfato, además de receptores viscerales, como los sensibles a cambios en la concentración plasmática de oxígeno, el pH y la osmolalidad. Los **fotorreceptores** corresponden a los de conos y bastones en la retina que reaccionan a la luz.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Los receptores sensitivos pueden ser terminaciones dendríticas especializadas de fibras nerviosas aferentes y a menudo se relacionan con células no neurales que los rodean, lo cual forma un **órgano sensitivo**. El tacto y la presión se perciben con cuatro tipos de mecanorreceptores (fig. 8-1). Los **corpúsculos de Meissner** son dendritas encapsuladas en tejido conjuntivo y responden a los cambios en la textura y las vibraciones lentas. Las **células de Merkel** son terminaciones dendríticas expandidas y reaccionan a la presión sostenida y al contacto. Los **corpúsculos de Ruffini** son terminaciones dendríticas aumentadas con cápsulas alargadas y responden a la presión sostenida. Los **corpúsculos de Pacini** consisten en terminaciones dendríticas no mielinizadas de una fibra nerviosa sensitiva, de 2 μm de diámetro, encapsulada con láminas concéntricas de tejido conjuntivo que dan al órgano la apariencia de una "cebolla de coctel". Estos receptores reaccionan a la presión profunda y la vibración rápida.

El conducto encefálico de sodio 1 (BNC1) tiene una relación estrecha con los receptores de contacto. Este conducto es una de las **degenerinas**, llamadas así porque cuando se expresan en demasía, inducen la degeneración de la neurona en la que se encuentran. Sin embargo, no se sabe si BNC1 es parte del complejo receptor o la fibra neural en el punto de inicio del potencial de espiga. El receptor puede abrirse de manera mecánica por presión sobre la piel.

Algunos receptores sensitivos no son órganos especializados, sino terminaciones nerviosas libres. Las sensaciones de dolor y temperatura se originan en dendritas no mielinizadas de neuronas sensitivas situadas alrededor de los folículos pilosos en toda la piel lampiña y vellosa, así como en el tejido profundo.

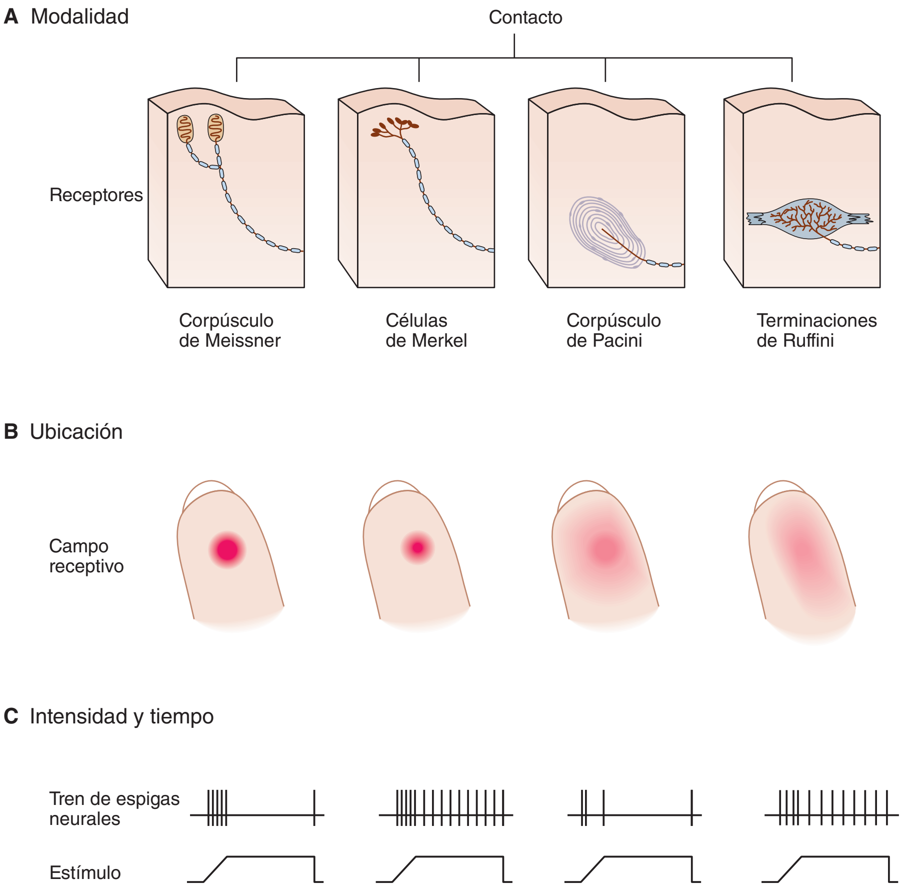


FIGURA 8-1 **Los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de los estímulos: modalidad, ubicación (campo receptivo), intensidad y duración (tiempo). A**) La mano humana tiene cuatro tipos de mecanorreceptores; su activación combinada produce la sensación de contacto con un objeto. La activación selectiva de las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini originan la sensación de presión constante; la activación selectiva de los corpúsculos de Meissner y Pacini causa hormigueo y sensación vibratoria. **B)** La ubicación del estímulo se codifica mediante la distribución espacial de la población de receptores activados. Un receptor se activa sólo cuando se toca la piel próxima a sus terminaciones sensitivas. Estos campos receptores de los mecanorreceptores (mostrados como áreas rojas en las puntas de los dedos) difieren en tamaño y respuesta al contacto. Las células de Merkel y los corpúsculos de Meissner brindan la localización más precisa, ya que tienen los campos receptivos más pequeños, y son los más sensibles a la presión aplicada con una pequeña sonda. **C)** La intensidad del estímulo está indicada por las frecuencias de activación de receptores individuales; la duración del estímulo se encuentra señalada por el tiempo de activación. Los trenes de espigas indican potenciales de acción inducidos por la presión de una pequeña sonda en el centro de cada campo receptivo. Los corpúsculos de Meissner y Pacini se adaptan con rapidez, los otros lo hacen despacio. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

GENERACIÓN DE IMPULSOS EN LOS RECEPTORES CUTÁNEOS

CORPÚSCULOS DE PACINI

La manera en que los receptores generan potenciales de acción en los nervios sensitivos que los inervan varía según la complejidad del órgano sensitivo. En la piel, los corpúsculos de Pacini se han estudiado con algún detalle. Como se indicó antes, tales corpúsculos son receptores de contacto. Por su tamaño relativamente grande y su accesibilidad, pueden aislarse, estudiarse con microelectrodos y ser objeto de microdisección. La vaina de mielina del nervio sensitivo empieza dentro del corpúsculo (fig. 8-2). El primer nodo de Ranvier también se localiza dentro, el segundo casi siempre está cerca del punto en que la fibra nerviosa sale del corpúsculo.

POTENCIALES GENERADORES

Los electrodos de registro pueden colocarse en el nervio sensitivo en el sitio donde sale del corpúsculo de Pacini y la presión que se aplica al corpúsculo es susceptible de graduarse. Cuando se ejerce una presión leve, se registra un potencial despolarizante no propagado similar a un potencial postsináptico excitatorio. Se llama **potencial generador** o **potencial del receptor** (fig. 8-2). Conforme aumenta la presión, la magnitud del potencial del receptor se incrementa. Cuando la magnitud del potencial generador se aproxima a 10 mV, se genera un potencial de acción en el nervio sensitivo. Conforme se eleva la presión, el potencial generador se vuelve aún más grande y el nervio sensitivo se activa en repetidas ocasiones.

FUENTE DEL POTENCIAL GENERADOR

Mediante técnicas de microdisección, ya se demostró que la eliminación de las láminas de tejido conjuntivo de la terminación

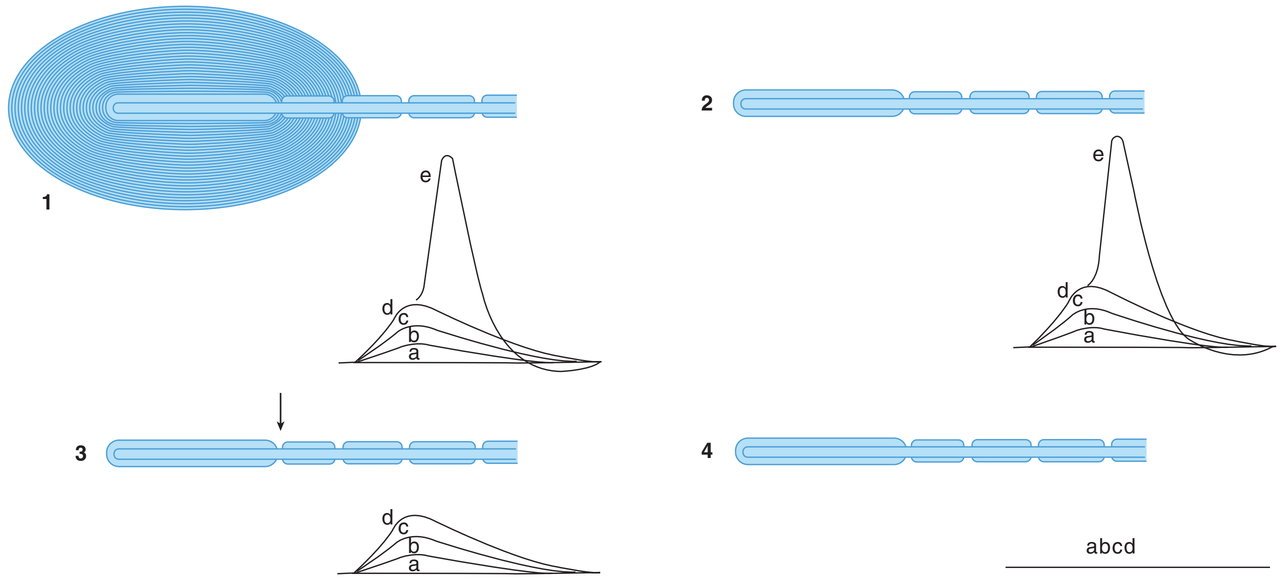


FIGURA 8-2 Demostración de que el potencial generador en un corpúsculo de Pacini se origina en la terminación nerviosa no mielinizada. 1) Se registraron las respuestas eléctricas a una presión de 1× (registro a), 2× (b), 3× (c) y 4× (d). El estímulo más fuerte produjo un potencial de acción en el nervio sensitivo (e). **2**) Respuestas similares persistieron después de eliminar la cápsula de tejido conjuntivo, excepto que fueron más prolongadas debido a la pérdida parcial de la adaptación. **3**) Las respuestas generadas continuaron, pero el potencial de acción estuvo ausente cuando se bloqueó el primer nodo de Ranvier con presión o narcóticos (flecha). **4**) Todas las reacciones desaparecieron cuando se cortó el nervio sensitivo y se permitió que degenerara antes del experimento.

nerviosa no mielinizada en un corpúsculo de Pacini, no origina abolición del potencial generador. Cuando el primer nodo de Ranvier se bloquea con presión o narcóticos, el potencial generador no se afecta, pero se abolen los impulsos conducidos (fig. 8-2). Si el nervio sensitivo se corta y se permite que la terminación no mielinizada degenere, no se forma un potencial generador. Estos y otros experimentos permitieron establecer que dicho potencial se genera en la terminación nerviosa no mielinizada. Por tanto, el receptor convierte la energía mecánica en una respuesta eléctrica, cuya magnitud es proporcional a la intensidad del estímulo. A su vez, el potencial generador despolariza al nervio sensitivo en el primer nodo de Ranvier. Una vez que se llega al nivel de activación, se produce un potencial de acción y la membrana se repolariza. Si el potencial generador es lo bastante grande, la neurona se activa de nuevo en cuanto se repolariza y continúa las activaciones mientras el potencial generador sea lo bastante grande para llevar al potencial de membrana del nodo hasta el nivel de activación. Por tanto, el nodo convierte la respuesta graduada del receptor en potenciales de acción, cuya frecuencia es proporcional a la magnitud de los estímulos aplicados.

CODIFICACIÓN SENSITIVA

La conversión de un estímulo receptor en una sensación reconocible se denomina **codificación sensitiva**. Todos los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración. La **modalidad** es el tipo de energía transmitida por el estímulo. La **ubicación** es el sitio del cuerpo o el espacio en el que se origina el estímulo. La **intensidad** está indicada por la amplitud de la respuesta o la frecuencia de la generación de potenciales de acción. La **duración** se refiere al tiempo desde el inicio al final de la respuesta en el receptor. Estos atributos de la codificación sensitiva se muestran en la figura 8-1 para la modalidad contacto.

MODALIDAD

Los seres humanos tienen cuatro clases básicas de receptores con base en su sensibilidad a una forma predominante de energía: mecánica, térmica, electromagnética o química. La modalidad particular de energía a la que el receptor es más sensible se llama **estímulo adecuado**. Por ejemplo, el estímulo adecuado para los bastones y los conos del ojo es la luz (un ejemplo de energía electromagnética). Los receptores reaccionan a formas de energía distintos a sus estímulos adecuados, pero el umbral para estas respuestas inespecíficas es mucho más alto. Por ejemplo, la presión sobre el globo ocular estimula los conos y los bastones, pero el umbral de estos receptores a la presión es mucho más alto que el umbral de los receptores de la piel.

UBICACIÓN

El término **unidad sensitiva** se aplica a un solo axón sensitivo y todas sus ramas periféricas. El número de estas ramas varía, pero puede ser grande, sobre todo en los sentidos cutáneos. El **campo receptivo** de la unidad sensitiva es la distribución espacial en la que un estímulo produce una respuesta en esa unidad (fig. 8-1). La representación de los sentidos en la piel es punteada. Si se realiza un mapeo cuidadoso de la piel, milímetro por milímetro, con un pelo fino, se induce una sensación de contacto en los puntos sobre estos receptores para contacto. No se evoca ninguno en las áreas intermedias. De igual manera, las sensaciones térmicas y el dolor se generan por estimulación de la piel sólo sobre los puntos en los que hay receptores para estas modalidades.

RECUADRO CLÍNICO 8-1

Discriminación entre dos puntos

El tamaño de los campos receptivos para el contacto ligero puede medirse con la **prueba de umbral entre dos puntos**. En este procedimiento, las dos puntas de un calibrador se colocan al mismo tiempo sobre la piel y se identifica la distancia mínima entre las dos puntas del calibrador que permite percibir dos puntos de estimulación separados. A esto se le llama **umbral de discriminación entre dos puntos**. Si la distancia es muy pequeña, cada punta del calibrador toca el campo receptivo sólo de una neurona sensitiva. Cuando la distancia entre los puntos de estimulación es menor al umbral, sólo puede percibirse un estímulo. Por tanto, el umbral para la discriminación entre dos puntos es una medida de la **agudeza táctil**. La magnitud de los umbrales de discriminación entre dos puntos varía de una región del cuerpo a otra, y es más pequeña donde los receptores para contacto son más abundantes. Por ejemplo, en la espalda los puntos de estimulación deben distanciarse al menos 65 mm para que puedan distinguirse como separados, mientras que en las puntas de los dedos se reconocen dos estímulos si se hallan alejados entre sí sólo 2 mm. Las personas ciegas se benefician de la agudeza táctil de las puntas de los dedos para facilitar la habilidad de leer con el sistema Braille; los puntos que forman los símbolos en dicho sistema están separados 2.5 mm. La discriminación entre dos puntos se usa para valorar la integridad del **sistema de la columna dorsal** (**lemnisco medio**), la vía central para el contacto y la propiocepción.

En la córnea y la esclerótica adyacente, la superficie inervada por una sola unidad sensitiva es 50 a 200 mm^2. Por lo general, las áreas cubiertas por una unidad se superponen y entrelazan con las zonas abarcadas por otras.

Uno de los mecanismos más importantes que hacen posible hallar un sitio de estímulo es la **inhibición lateral**. La información de las neuronas sensitivas cuyos receptores se encuentran en el borde periférico del estímulo se inhibe, en comparación con la información de las neuronas sensitivas en el centro del estímulo. Por tanto, la inhibición lateral intensifica el contraste entre el centro y la periferia de un área estimulada y aumenta la habilidad del cerebro para localizar un estímulo sensitivo. La inhibición lateral explica la **discriminación entre dos puntos** (recuadro clínico 8-1).

INTENSIDAD

La intensidad de la sensación depende de la amplitud del estímulo aplicado al receptor. Esto se ilustra en la figura 8-3. Conforme se aplica una presión mayor a la piel, el potencial receptor en el mecanorreceptor aumenta (no se muestra) y también se incrementa la frecuencia de los potenciales de acción en un solo axón que transmite información al sistema nervioso central. Además de elevar la frecuencia de activación en un axón individual, la mayor intensidad del estímulo también capta más receptores al campo receptivo.

Desde hace mucho se enseña que la magnitud de la sensación percibida es proporcional al logaritmo de la intensidad del estímulo (**ley de Weber-Fechner**). Sin embargo, hoy parece que una función de poder describe con más exactitud esta relación. En otras palabras,

$$R = KS^A$$

donde R es la sensación percibida, S es la intensidad del estímulo y, para cualquier modalidad sensitiva específica, K y A son constantes. La frecuencia de los potenciales de acción generados en una fibra nerviosa sensitiva se relaciona también con la intensidad del estímulo desencadenante por una función de poder. Un ejemplo de esta relación se muestra en la figura 8-4, en la que el exponente calculado es 0.52. No obstante, la relación entre la estimulación directa de un nervio sensitivo y la sensación percibida es lineal. Por consiguiente, parece que para cualquier modalidad sensitiva determinada, la relación entre la sensación y la intensidad del estímulo depende sobre todo de las propiedades de los receptores periféricos.

DURACIÓN

Cuando se aplica un estímulo sostenido con una fuerza constante a un receptor, la frecuencia de los potenciales de acción en su nervio sensitivo disminuye con el tiempo. Este fenómeno se conoce como **adaptación** o **desensibilización**. El grado en el que ocurre la adaptación varía de un sentido a otro. Los receptores pueden clasificarse en **receptores de adaptación rápida** (**fásicos**) y **receptores de adaptación lenta** (**tónicos**). Esto se ilustra para distintos tipos de receptores de contacto en la figura 8-1. Los corpúsculos de Meissner y Pacini son ejemplos de receptores de adaptación rápida; las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini corresponden a ejemplos de receptores de adaptación lenta. Otros modelos de receptores con adaptación lenta son los husos musculares y los nociceptores. Parece que distintos tipos de adaptación sensitiva tienen algún valor para el individuo. El contacto ligero sería distractor si fuera persistente y, por el contrario, es necesaria la adaptación lenta del estímulo al huso muscular para mantener la postura. De igual manera, la información de los nociceptores representa una advertencia que perdería su valor si se adaptara y desapareciera.

INFORMACIÓN SENSITIVA

La velocidad de conducción y otras características de las fibras nerviosas sensitivas varían, pero los potenciales de acción son similares en todos los nervios. Por ejemplo, dichos potenciales en el nervio de un receptor para contacto son idénticos a los del nervio de un receptor para calor. Esto genera la pregunta de por qué la estimulación de un receptor para contacto causa una sensación de contacto y no de calor. También lleva a preguntar cómo es posible decir si el contacto es suave o fuerte.

LEY DE ENERGÍAS NERVIOSAS ESPECÍFICAS

La sensación producida con impulsos generados en un receptor depende en parte de la región específica del cerebro que activen. Las vías sensitivas específicas son moderadas desde el órgano

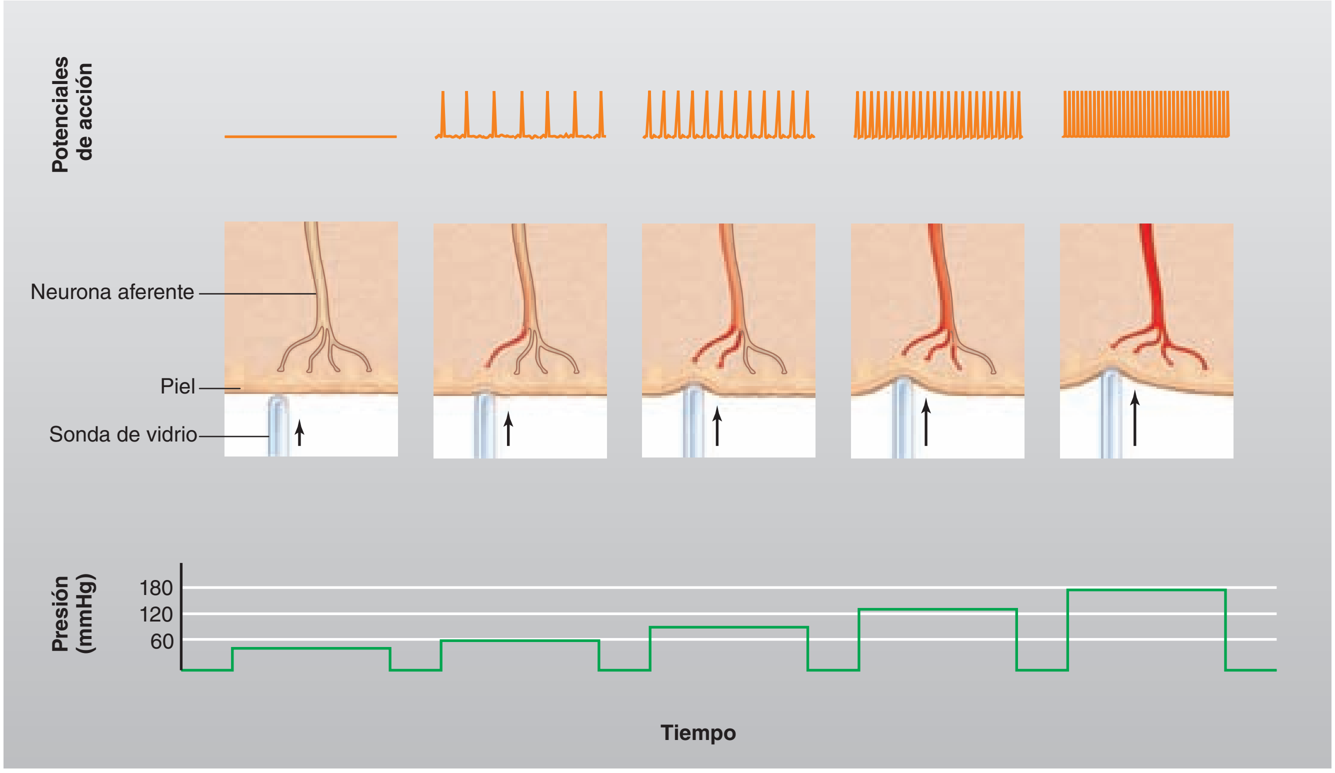


FIGURA 8-3 **Relación entre el estímulo y la frecuencia del impulso en la fibra aferente.** Los potenciales de acción en una fibra aferente de un mecanorreceptor de una unidad sensitiva individual aumentan en frecuencia conforme se estimulan las ramas de la neurona aferente por presión cada vez mayor. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

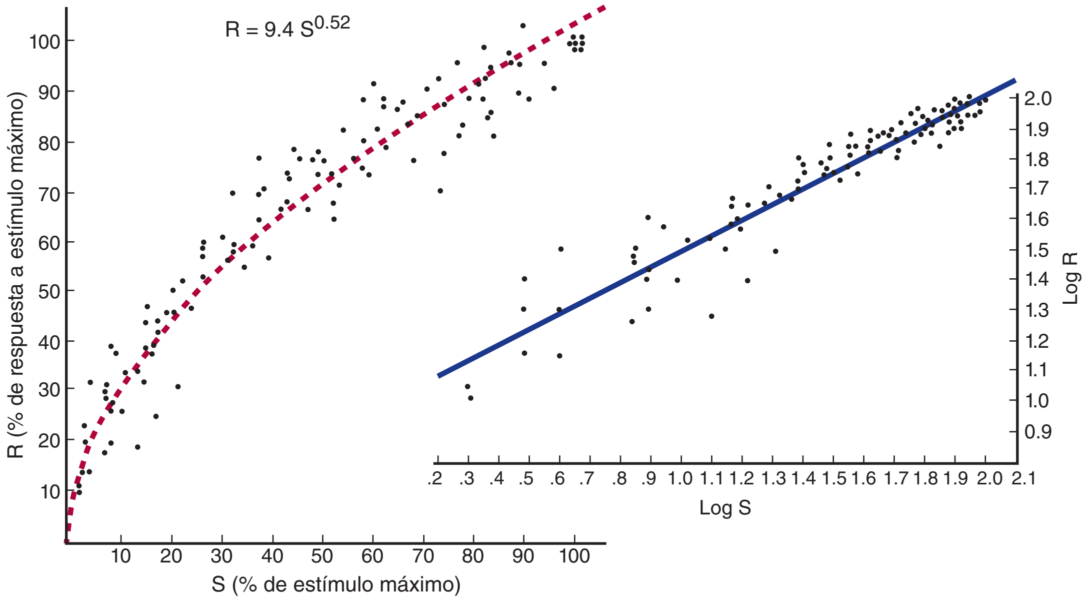


FIGURA 8-4 **Relación entre la magnitud del estímulo táctil (S) y la frecuencia de los potenciales de acción en las fibras nerviosas sensitivas (R).** Los puntos son valores individuales en gatos y se grafican sobre coordenadas lineales (**izquierda**) y coordenadas logarítmicas (**derecha**). La ecuación muestra la relación de función de poder calculada entre R y S. (Reproducida con autorización de Werner G, Mountcastle VB: Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents. Stimulus-response relations, Weber functions, and information transmission. J Neurophysiol 1965;28:359.)

RECUADRO CLÍNICO 8-2

Sensibilidad vibratoria

Ésta se valora mediante la aplicación de un diapasón vibrante (128 Hz) en la piel de la punta del dedo, la punta del dedo del pie o en las prominencias óseas de los dedos de los pies. La respuesta normal es una sensación de "zumbido". La sensación es más marcada sobre los huesos. El término **palestesia** se usa también para describir la habilidad para percibir las vibraciones mecánicas. Los receptores involucrados son los del contacto, en especial los **corpúsculos de Pacini**, pero también se requiere el factor tiempo. Un patrón de estímulos de presión rítmicos se interpreta como vibración. Los impulsos causantes de la sensación vibratoria viajan en las **columnas dorsales**. La degeneración de esta parte de la médula espinal ocurre en diabetes mal controlada, anemia perniciosa, deficiencia de vitamina B_{12} o tabes dorsal temprana. La elevación del umbral a los estímulos vibratorios es un síntoma temprano de esta degeneración. La sensación vibratoria y la propiocepción se encuentran muy relacionadas; cuando disminuye una, también lo hace la otra.

RECUADRO CLÍNICO 8-3

Estereognosia

Ésta se refiere a la percepción de la forma y la naturaleza de un objeto sin verlo. Las personas normales identifican con facilidad cosas, como llaves o monedas de varias denominaciones. Esta habilidad depende de que la sensibilidad al contacto y la presión esté relativamente intacta, la cual se afecta cuando se dañan las columnas dorsales. La incapacidad para identificar un objeto mediante el tacto se llama **agnosia táctil**. Ésta también posee un componente cortical importante; la alteración de la estereognosia es un signo temprano del daño en la corteza cerebral y a veces ocurre en ausencia de cualquier defecto detectable en la sensibilidad al tacto y la presión cuando existe una lesión en el lóbulo parietal, posterior al giro poscentral. Asimismo, la estereoagnosia puede expresarse a través de la imposibilidad de identificar un objeto mediante la vista (**agnosia visual**), incapacidad para reconocer sonidos o palabras (**agnosia auditiva**), para identificar colores (**agnosia del color**) o para ubicar el sitio o la posición de una extremidad (**agnosia de posición**).

sensitivo a la corteza. Por ende, cuando se estimulan las vías nerviosas de un órgano sensitivo particular, la sensación inducida es aquella en la que el receptor está especializado, sin importar cómo o en qué parte del trayecto se inicie la actividad. Este principio, enunciado por primera vez por Müller en 1835, recibió el nombre engorroso de **ley de energías nerviosas específicas**. Por ejemplo, si el nervio sensitivo de un corpúsculo de Pacini de la mano se estimula con presión en el codo o por irritación de un tumor en el plexo braquial, la sensación evocada es de contacto. De igual manera, si pudiera insertarse un electrodo lo bastante fino en las fibras apropiadas de las columnas dorsales de la médula espinal, el tálamo o el giro poscentral de la corteza cerebral, la sensación producida por la estimulación sería de contacto. El principio general de las energías nerviosas específicas se mantiene como una de las piedras angulares de la fisiología de la sensibilidad.

LEY DE PROYECCIÓN

Sin importar dónde se estimule una vía sensitiva particular en su trayecto a la corteza, la sensación consciente generada se refiere a la localización del receptor. Este principio se llama **ley de proyección**. Los experimentos de estimulación cortical durante procedimientos neuroquirúrgicos en pacientes despiertos ilustran este fenómeno. Por ejemplo, cuando se estimula el área cortical que recibe los impulsos de la mano izquierda, el paciente refiere sensación en la mano izquierda, mas no en la cabeza.

INCORPORACIÓN DE UNIDADES SENSITIVAS

Conforme se incrementa la fuerza de un estímulo, tiende a extenderse en un área grande y casi nunca activa sólo los órganos sensitivos en contacto inmediato, sino que también "capta" los del área circundante. Además, los estímulos débiles activan los receptores con los umbrales más bajos y, asimismo, los estímulos más fuertes activan aquellos con umbrales más altos. Algunos de los receptores activados son parte de la misma unidad sensitiva, por lo que aumenta la frecuencia del impulso en la unidad. A causa de la superposición y la interposición de una unidad con otra, se estimulan los receptores de otras unidades y, por consiguiente, accionan más unidades. De esta manera, se activan más vías aferentes, lo cual se interpreta en el cerebro como un aumento en la intensidad de la sensación.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

El componente sensitivo de la exploración neurológica incluye una valoración de varias modalidades sensitivas que incluyen contacto, propiocepción, sensación vibratoria y dolor. En el recuadro clínico 8-2, se describe la prueba para la sensibilidad vibratoria. La función sensitiva cortical puede valorarse si se colocan objetos familiares en las manos del sujeto y se le pide que los identifique con los ojos cerrados (recuadro clínico 8-3).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los receptores sensitivos con frecuencia se clasifican como mecanorreceptores, nociceptores, quimiorreceptores o fotorreceptores.
- El contacto y la presión se perciben con cuatro tipos de mecanorreceptores: corpúsculos de Meissner (responden a los cambios en la textura y las vibraciones lentas); células de Merkel (reaccionan a la presión sostenida y al contacto), corpúsculos de Ruffini (responden a la presión sostenida) y corpúsculos de Pacini (reaccionan a la presión profunda y las vibraciones rápidas).
- Los nociceptores y los termorreceptores son terminaciones nerviosas libres en fibras mielinizadas o con mielinización ligera en la piel lampiña o vellosa y los tejidos profundos.
- El potencial generador o receptor es el potencial despolarizante no propagado que se registra en un órgano sensitivo después de aplicar un estímulo adecuado. Conforme aumenta el estímulo, se incremen-

ta la magnitud del potencial de acción. Cuando se alcanza un umbral crítico, aparece un potencial de acción en el nervio sensitivo.

- La conversión de un estímulo en el receptor a una sensación reconocible se denomina codificación sensitiva. Todos los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Los corpúsculos de Pacini son
   A) un tipo de receptor térmico
   B) casi siempre están inervados por fibras nerviosas Aδ
   C) receptores de contacto con adaptación rápida
   D) receptores de contacto con adaptación lenta
   E) nociceptores
2. La adaptación al estímulo sensitivo origina
   A) una sensibilidad disminuida cuando se retiran otros tipos de estímulos sensitivos
   B) una sensación más intensa cuando se aplica un estímulo determinado de manera repetida
   C) una sensación localizada en la mano cuando se estimulan los nervios del plexo braquial
   D) una sensación disminuida cuando se aplica un estímulo determinado de manera repetida durante algún tiempo
   E) una menor frecuencia de activación en un nervio sensitivo del receptor cuando se dirige la atención a otro asunto
3. Los sistemas sensitivos codifican los siguientes atributos de un estímulo:
   A) modalidad, ubicación, intensidad y duración
   B) umbral, campo receptivo, adaptación y discriminación
   C) tacto, gusto, audición y olfato
   D) umbral, lateralidad, sensación y duración
   E) sensibilización, discriminación, energía y proyección
4. ¿En cuál de los siguientes la frecuencia de estimulación no tiene una relación lineal con la fuerza de la sensación percibida?
   A) área sensitiva de la corteza cerebral
   B) núcleos de proyección específica del tálamo
   C) haz espinotalámico lateral
   D) asta dorsal
   E) receptores cutáneos
5. ¿Cuál de los siguientes receptores y órganos sensitivos están emparejados de modo *incorrecto*?
   A) conos y bastones: ojo
   B) receptores sensibles al sodio: papilas gustativas
   C) células vellosas: epitelio olfatorio
   D) receptores sensibles al estiramiento: seno carotídeo
   E) células del glomo: cuerpo carotídeo
6. ¿Cuál describe mejor la ley de las energías nerviosas específicas?
   A) sin importar el sitio en que se estimule una vía sensitiva particular a lo largo de su trayecto hacia la corteza, la sensación consciente producida se refiere a la ubicación del receptor
   B) un nervio sólo puede estimularse con energía eléctrica
   C) los receptores quizá reaccionen a formas de energía distintas a sus estímulos adecuados, pero el umbral para estas respuestas inespecíficas es mucho más alto
   D) para cualquier modalidad sensitiva determinada, la relación específica entre sensación e intensidad del estímulo depende de las propiedades de los receptores periféricos
   E) la sensación inducida por los impulsos generados en un receptor depende en parte del sitio específico que activa en el cerebro
7. ¿Cuál de los siguientes *no* contiene conductos catiónicos que se activan por distorsión mecánica, la cual genera despolarización?
   A) receptores olfatorios
   B) corpúsculos de Pacini
   C) células vellosas en la cóclea
   D) células vellosas en los conductos semicirculares
   E) células vellosas del utrículo

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Barlow HB, Mollon JD (editors): *The Senses*. Cambridge University Press, 1982.

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH: The structure and function of Pacinian corpuscles: A review. Prog Neurobiol 1994;42:79.

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

Iggo A (editor): *Handbook of Sensory Physiology*. Vol 2, *Somatosensory System*. Springer-Verlag, 1973.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Mountcastle VB: *Perceptual Neuroscience*. Harvard University Press, 1999.

Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

CAPÍTULO

9

Reflejos

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes de un arco reflejo.
- Describir los husos musculares y su función en el reflejo miotático.
- Describir los órganos tendinosos de Golgi y analizar su función como parte de un sistema de retroalimentación que mantiene la fuerza muscular.
- Definir la inervación recíproca, el reflejo miotático inverso, el clono y la reacción de alargamiento.

INTRODUCCIÓN

La unidad básica de la actividad refleja integrada es el **arco reflejo**. Este arco consta de un órgano sensitivo, una neurona aferente, una o más sinapsis en una estación integradora central, una neurona eferente y un efector. En los mamíferos, la conexión entre las neuronas somáticas aferentes y eferentes por lo general se encuentra en el cerebro o en la médula espinal. Las neuronas aferentes entran a través de las raíces dorsales o los pares craneales y sus cuerpos celulares se hallan en los ganglios de la raíz dorsal o en los ganglios homólogos de los pares craneales. Las fibras eferentes salen a través de las raíces ventrales o los pares craneales motores correspondientes. Se conoce como **ley de Bell-Magendie** el principio que propone que en la médula espinal las raíces dorsales son sensitivas y, las ventrales, motrices.

La actividad en el arco reflejo comienza en un receptor sensitivo con un potencial de receptor cuya magnitud es proporcional a la fuerza del estímulo (fig. 9-1). Esto genera potenciales de acción de todo o nada en el nervio aferente, y el número de potenciales de acción es proporcional al tamaño del potencial generador. En el sistema nervioso central (SNC), las respuestas también son graduadas en lo que respecta a los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) y los potenciales postsinápticos inhibidores (IPSP) en las uniones sinápticas. Las respuestas de todo o nada son generadas en el nervio eferente. Cuando llegan al efector, de nuevo establecen una respuesta graduada. Cuando el efector es músculo liso, las respuestas se suman para producir potenciales de acción en el músculo liso, pero cuando el efector es músculo esquelético, la respuesta graduada siempre es adecuada para generar potenciales de acción que desencadenan la contracción muscular. La conexión entre las neuronas aferentes y las eferentes suele ocurrir en el sistema nervioso central, y la actividad del arco reflejo es modificada por los múltiples impulsos que convergen en las neuronas eferentes o en cualquier estación sináptica dentro del arco reflejo.

El arco reflejo más sencillo consiste en una sola sinapsis entre las neuronas aferente y eferente. Tales arcos son *monosinápticos*, y los reflejos que ocurren en ellos se denominan **reflejos monosinápticos**. Los arcos reflejos en los cuales una o más interneuronas se hallan interpuestas entre las neuronas aferentes y eferentes se conocen como **reflejos polisinápticos**. Un arco reflejo polisináptico puede tener desde dos hasta 200 sinapsis.

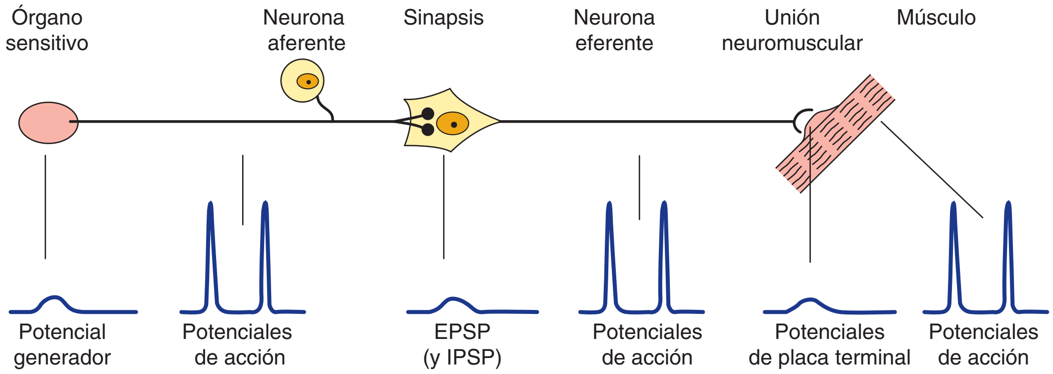


FIGURA 9-1 **Arco reflejo.** Obsérvese que en el receptor y en el sistema nervioso central ocurre una respuesta gradual no propagada que es proporcional a la magnitud del estímulo. La reacción en la unión neuromuscular también es graduada, aunque en situaciones normales siempre es tan intensa que origina una respuesta en el músculo esquelético. Por otra parte, en las porciones del arco especializadas para la transmisión (axones aferentes y eferentes, así como membrana muscular), las respuestas son potenciales de acción de todo o nada. EPSP, potencial postsináptico excitador; IPSP, potencial postsináptico inhibidor.

REFLEJOS MONOSINÁPTICOS: REFLEJO MIOTÁTICO

Cuando un músculo esquelético con una inervación intacta es estirado, el mismo se contrae. Esta respuesta se llama **reflejo miotático**. El estímulo que inicia el reflejo es el estiramiento del músculo y la respuesta es la contracción del músculo que se está estirando. El órgano sensitivo es una pequeña estructura capsulada con forma de huso, o fusiforme, denominada huso muscular, situado en la porción carnosa del músculo. Los impulsos que se originan en dicho huso son transmitidos al sistema nervioso central por fibras sensitivas rápidas que pasan directamente a las neuronas motrices que inervan el mismo músculo. El neurotransmisor en la sinapsis central es el glutamato. El reflejo miotático es el reflejo monosináptico mejor conocido y estudiado, cuyo ejemplo es el **reflejo rotuliano** (recuadro clínico 9-1).

ESTRUCTURAS DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cada huso muscular tiene tres elementos esenciales: 1) un grupo de fibras musculares que se encuentran en el interior del huso, las cuales son especializadas y tienen terminaciones polares contráctiles, así como un centro no contráctil; 2) los nervios aferentes mielinizados de gran diámetro (tipos Ia y II) que se originan en la zona central de las fibras intrafusales, y 3) nervios eferentes mielinizados de pequeño diámetro que inervan las regiones contráctiles polares de las fibras dentro del huso (fig. 9-2A). Es importante comprender la relación de estos elementos entre sí y con el propio músculo para apreciar la función de este órgano sensitivo, en la señalización de los cambios de la longitud del músculo en el cual éste se encuentra situado. Los cambios de longitud muscular se acompañan de modificaciones en el ángulo de las articulaciones; por consiguiente, los husos musculares proporcionan información sobre la posición (es decir, **propiocepción**).

Las **fibras intrafusales** tienen una posición paralela a las **fibras extrafusales** (las unidades contráctiles regulares del músculo) y las terminaciones de la cápsula del huso se insertan en los tendones en cada extremo del músculo. Las fibras intrafusales no contribuyen a la fuerza contráctil global del músculo; más bien, aquéllas participan en la función sensitiva pura. Se conocen dos tipos de fibras intrafusales en los husos musculares de mamíferos. Las del primer tipo contienen muchos núcleos en una parte central dilatada y se denominan **fibras de la bolsa nuclear** (fig. 9-2B). Hay dos subtipos de tales fibras, las **dinámicas** y las **estáticas**. De modo característico, se observan dos o tres fibras de la bolsa nuclear por huso. El segundo tipo de fibras intrafusales, las **fibras de la cadena nuclear**, son más delgadas, más cortas y carecen de una bolsa definida. Cada huso posee alrededor de cinco de estas fibras.

Hay dos tipos de terminaciones sensitivas en cada huso, una terminación **primaria** (**grupo Ia**) simple y hasta ocho **terminaciones secundarias** (**grupo II**). La fibra aferente Ia circunda y envuelve el centro de las fibras dinámicas y estáticas de la bolsa nuclear, así como las fibras de la cadena nuclear. Las fibras sensitivas del grupo II se encuentran adyacentes a los centros de la bolsa nuclear estática y las fibras de cadena nuclear; aquéllas no inervan las fibras dinámicas de la bolsa nuclear. Las aferentes Ia son muy sensibles a la velocidad del cambio en la longitud muscular durante una distensión (**respuesta dinámica**). Por consiguiente, proporcionan información sobre la velocidad de movimiento y permiten los movimientos correctivos rápidos. La actividad de estado estacionario (tónico) de las aferentes del grupo Ia y II proporciona información sobre la longitud del músculo durante el estado de equilibrio (**respuesta estática**). La gráfica superior de la figura 9-2C muestra los componentes dinámico y estático de la actividad de una fibra aferente Ia durante el estiramiento muscular. Obsérvese que ellas se descargan con mucha rapidez mientras se está estirando el músculo (zona sombreada de las gráficas) y con menos velocidad en el curso del estiramiento sostenido.

Los husos tienen una propia inervación motora. Estos nervios poseen un diámetro de 3 a 6 μm, constituyen alrededor de 30% de las fibras de las raíces centrales y se denominan **motoneuronas** γ. Se conocen dos tipos de éstas: las **dinámicas**, que inervan las fibras dinámicas de la bolsa nuclear, y las **estáticas**, las cuales inervan las fibras estáticas de la bolsa nuclear y las fibras de la cadena nuclear. La activación de las motoneuronas γ dinámicas aumenta la sensibilidad dinámica de las terminaciones de las fibras del grupo Ia. La activación de las motoneuronas γ estáticas incrementa el nivel tónico de la actividad tanto en las terminaciones del grupo Ia como en las del grupo II, disminuye la sensibilidad dinámica de las aferentes del grupo Ia y puede prevenir el silenciamiento de las aferentes Ia durante el estiramiento del músculo (fig. 9-2C).

RECUADRO CLÍNICO 9-1

Reflejo rotuliano

La percusión del tendón rotuliano desencadena el **reflejo rotuliano**, un reflejo miotático del músculo cuadríceps crural, ya que la percusión en el tendón estira el músculo. Una contracción similar se observa cuando se estira manualmente el cuadríceps. Los reflejos miotáticos también pueden desencadenarse en la mayoría de los músculos de gran tamaño del cuerpo. La perfusión en el tendón del tríceps braquial, por ejemplo, origina una respuesta extensora en el codo como resultado de la contracción refleja del tríceps; la percusión del tendón de Aquiles genera una reacción del tobillo como consecuencia de la contracción refleja del músculo gemelo; y la percusión a un lado de la cara da lugar a un reflejo de estiramiento en el masetero. El reflejo rotuliano es un ejemplo de un **reflejo osteotendinoso** (**DTR**), el cual en una exploración neurológica se gradúa mediante la siguiente escala: 0 (ausente), + (hipoactivo), 2+ (vivo, normal), 3+ (hiperactivo sin clono), 4+ (hiperactivo con clono leve) y 5+ (hiperactivo con clono sostenido). La ausencia del reflejo rotuliano puede significar una alteración de cualquier parte del arco reflejo, incluido el huso muscular, las fibras nerviosas aferentes Ia o las motoneuronas que inervan el músculo cuadríceps. La causa más frecuente es una neuropatía periférica por trastornos, como diabetes, alcoholismo y toxinas. Un reflejo hiperactivo puede significar una interrupción de las vías corticoespinales y otras descendentes que influyen en el arco reflejo.

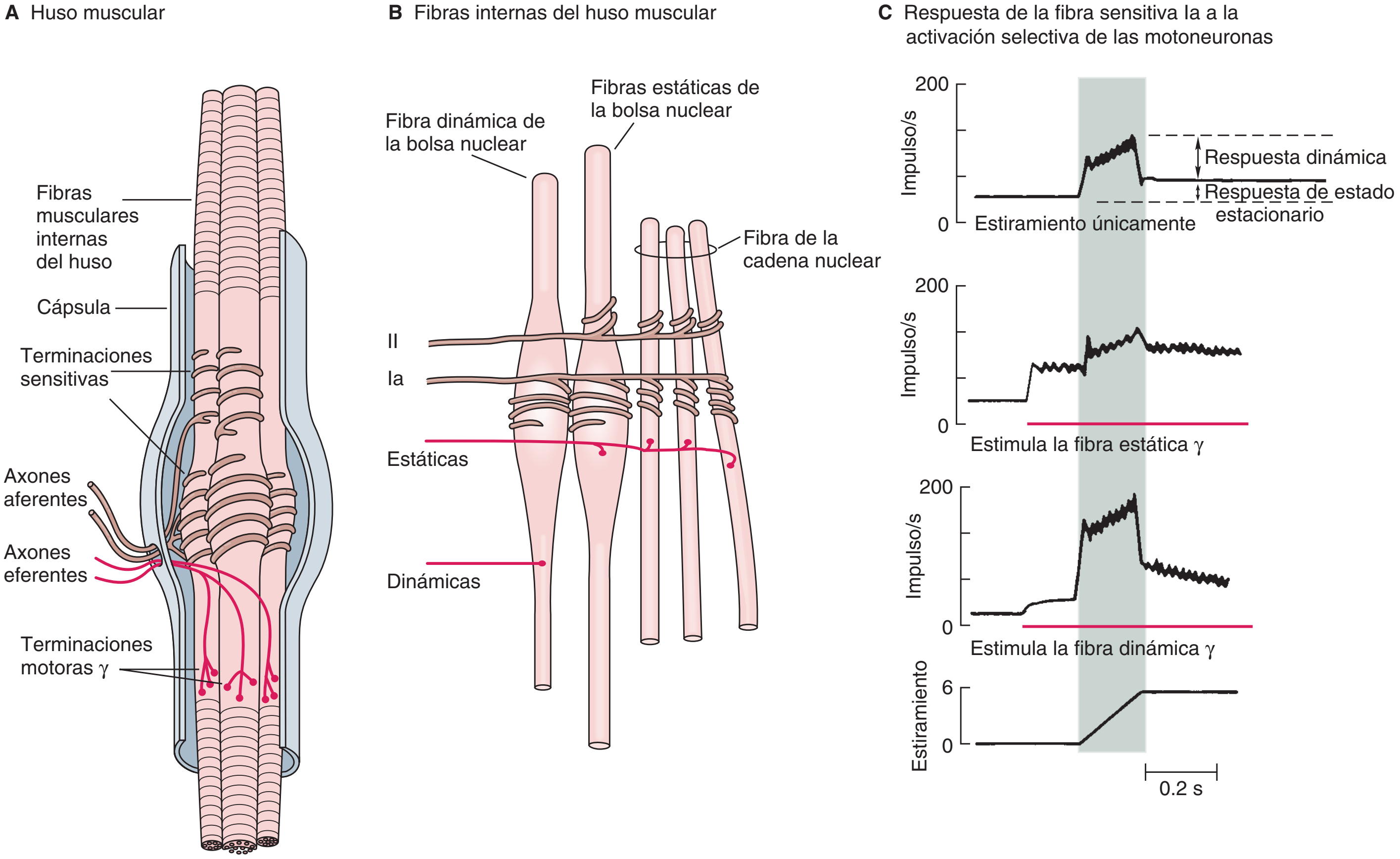

A Huso muscular
Fibras musculares internas del huso
Cápsula
Terminaciones sensitivas
Axones aferentes
Axones eferentes
Terminaciones motoras γ
B Fibras internas del huso muscular
Fibra dinámica de la bolsa nuclear
Fibras estáticas de la bolsa nuclear
Fibra de la cadena nuclear
II
Ia
Estáticas
Dinámicas
C Respuesta de la fibra sensitiva Ia a la activación selectiva de las motoneuronas
200
0
Impulso/s
Respuesta dinámica
Respuesta de estado estacionario
Estiramiento únicamente
200
0
Impulso/s
Estimula la fibra estática γ
200
0
Impulso/s
Estimula la fibra dinámica γ
Estiramiento
6
0
0.2 s

FIGURA 9-2 **Huso muscular de mamífero. A)** Representación esquemática de los principales componentes del huso muscular de mamífero que comprenden fibras musculares internas del huso, terminaciones aferentes de fibras sensitivas y fibras motoras eferentes (motoneuronas γ). **B)** Tres tipos de fibras musculares internas del huso: fibras dinámicas y estáticas de la bolsa nuclear, así como fibras de la cadena nuclear. Una sola fibra aferente Ia inervan los tres tipos de fibras para formar una terminación sensitiva primaria. Una fibra sensitiva del grupo II inerva la cadena nuclear y las fibras estáticas de la bolsa para formar una terminación sensitiva secundaria. Las motoneuronas γ dinámicas inervan las fibras dinámicas de la bolsa; las motoneuronas γ estáticas inervan combinaciones de fibras estáticas de la cadena y la bolsa. **C)** Comparación de los tipos de descarga de la actividad aferente Ia sólo durante el estiramiento y en el curso de la estimulación de las motoneuronas γ estáticas o dinámicas. Sin la estimulación γ, las fibras Ia muestran una pequeña respuesta dinámica al estiramiento muscular y un moderado aumento en la descarga de estado estacionario. Cuando se activan las motoneuronas γ estáticas, la respuesta de estado estacionario se incrementa y la reacción dinámica disminuye. Cuando se activan las motoneuronas γ dinámicas, la respuesta dinámica se eleva de modo notable pero la respuesta de estado estacionario gradualmente vuelve a su nivel original. (De Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

CONEXIONES CENTRALES DE LAS FIBRAS AFERENTES

Las fibras Ia terminan directamente en las motoneuronas que inervan las fibras extrafusales del mismo músculo (fig. 9-3). El lapso transcurrido entre la aplicación del estímulo y la respuesta se denomina **tiempo de reacción**. En el ser humano, este último para un reflejo miotático, como el rotuliano, es de 19 a 24 ms. La estimulación débil del nervio sensitivo del músculo, del cual se sabe estimula únicamente las fibras Ia, genera una respuesta contráctil con una latencia similar. Dado el conocimiento de las velocidades de conducción de los tipos de fibras aferentes y eferentes, así como gracias a la posibilidad de medir la distancia desde el músculo hasta la médula espinal, se puede calcular cuánto tiempo de reacción tarda la conducción de ida y vuelta a la médula espinal. Cuando se sustrae este valor al tiempo de reacción, lo que resta, llamado el **retraso central**, es el tiempo que tarda la actividad refleja en atravesar la médula espinal. En el ser humano, el retraso central para el reflejo rotuliano es 0.6 a 0.9 ms, y se han observado cifras de magnitud similar en los animales de experimentación. Dado que el retraso sináptico mínimo es de 0.5 ms, sólo es posible haber atravesado una sola sinapsis.

Los husos musculares también establecen conexiones que producen contracción muscular a través de vías polisinápticas y las aferentes que intervienen en ello probablemente corresponden a las de las terminaciones secundarias. Sin embargo, las fibras del grupo II también forman conexiones monosinápticas con las motoneuronas y contribuyen en grado leve al reflejo miotático.

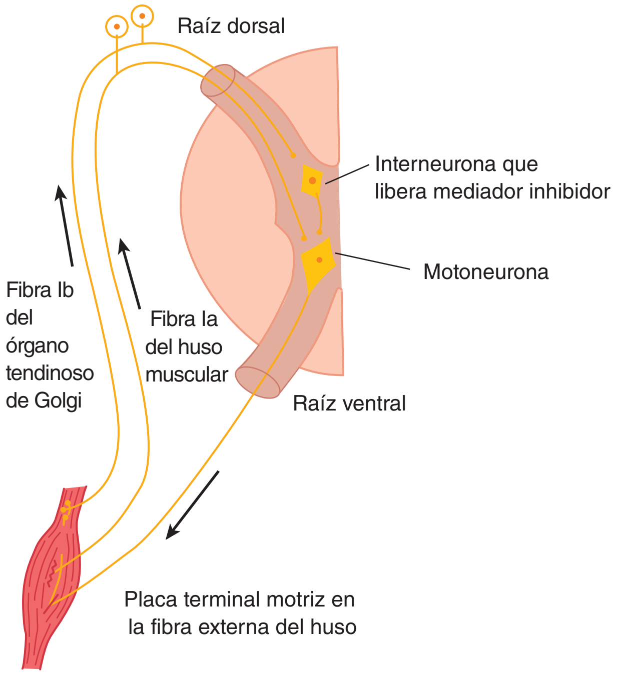

Raíz dorsal
Interneurona que libera mediador inhibidor
Motoneurona
Fibra Ib del órgano tendinoso de Golgi
Fibra Ia del huso muscular
Raíz ventral
Placa terminal motriz en la fibra externa del huso

FIGURA 9-3 Esquema que ilustra las vías que intervienen en el reflejo miotático y el reflejo miotático inverso. El estiramiento estimula el huso muscular, el cual activa las fibras Ia que excitan la motoneurona. El estiramiento también estimula al órgano tendinoso de Golgi, el cual activa las fibras Ib que excitan una interneurona que libera el mediador inhibidor glicina. Con un estiramiento intenso, la hiperpolarización resultante de la motoneurona es tal que deja de descargar impulsos.

FUNCIÓN DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cuando se estira el huso muscular, se distorsionan sus terminaciones sensitivas y se generan potenciales de receptor, los cuales, a su vez, activan potenciales de acción en las fibras sensitivas con una frecuencia proporcional al grado de estiramiento. Dado que el huso se encuentra paralelo a las fibras extrafusales, cuando se distiende de manera pasiva, los husos también se estiran, lo cual se designa como "carga del huso". Esto inicia una contracción refleja de las fibras extrafusales muscular. Por otra parte, de manera característica las aferentes del huso dejan de emitir impulsos cuando se contrae el músculo por la estimulación eléctrica de las motoneuronas α a las fibras extrafusales, en virtud de que el músculo se acorta mientras se descarga este último (fig. 9-4).

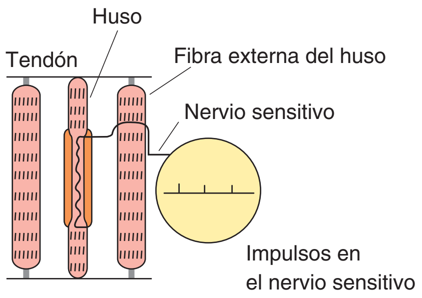
Por consiguiente, el huso y sus conexiones reflejas constituyen un dispositivo de retroalimentación que opera para preservar la fuerza muscular; si se estira el músculo, la descarga del huso aumenta y se produce un acortamiento reflejo, en tanto si se acorta el músculo sin una modificación de la descarga de la motoneurona γ, disminuye la actividad aferente del huso que relaja el músculo. Las respuestas dinámicas y estáticas de las aferentes del huso muscular influyen en el **temblor fisiológico** (recuadro clínico 9-2).

EFECTOS DE LA DESCARGA DE LA MOTONEURONA γ

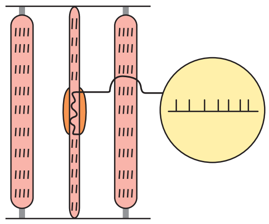
La estimulación de las motoneuronas γ origina un fenómeno muy diferente del que genera la estimulación de las fibras extrafusales. Tal estimulación no desencadena de manera directa la contracción detectable de los músculos, por cuanto las fibras intrafusales no son tan potentes o abundantes como para producir acortamiento. Sin embargo, la estimulación hace que los extremos contráctiles de las fibras internas del uso se acorten y, por tanto, se estira la porción de la bolsa nuclear de los husos, con lo cual se deforman las terminaciones y se inician los impulsos en las fibras Ia (fig. 9-4). Esto, a su vez, puede desencadenar una contracción refleja del músculo. Como consecuencia, el músculo puede contraerse a través de la estimulación de las motoneuronas que inervan a las fibras extrafusales o de las motoneuronas γ que inician la contracción de modo indirecto a través del reflejo miotático.

Si se estira todo el músculo durante la estimulación de las motoneuronas γ, aumenta más la frecuencia de descarga de las fibras Ia (fig. 9-4). Por tanto, el aumento de la actividad de la motoneurona γ incrementa la **sensibilidad del huso** durante el estiramiento.

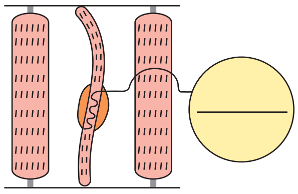
En respuesta a los impulsos excitadores descendentes hacia los circuitos motores raquídeos, se activan tanto las motoneuronas α como las γ. En virtud de esta "coactivación de α-γ", las fibras internas y externas del huso se acortan de manera conjunta, y la actividad aferente del huso puede ocurrir durante todo el periodo de contracción muscular. De este modo, el huso conserva su habilidad de reaccionar al estiramiento y de manera refleja ajusta la descarga de la motoneurona α.



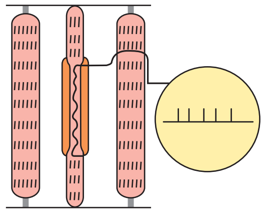
Músculo en reposo



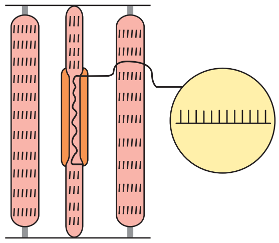
Músculo estirado



Músculo contraído



Aumento de la descarga eferente γ



Aumento de la descarga
eferente γ-músculo estirado

FIGURA 9-4 Efecto de los diversos estados sobre la descarga del huso muscular. Cuando se estira todo el músculo, el huso muscular también lo hace y sus terminaciones sensitivas son activadas con una frecuencia proporcional al grado del estiramiento ("carga del huso"). Las aferentes del huso dejan de liberar impulsos cuando el músculo se contrae ("descarga del huso"). La estimulación de las motoneuronas γ acorta los extremos contráctiles de las fibras internas del huso. Esto estira la región de la bolsa nuclear, lo cual inicia impulsos en las fibras sensitivas. Si se elonga todo el músculo durante la estimulación de las motoneuronas γ, la frecuencia de descarga en las fibras sensitivas aumenta más.

RECUADRO CLÍNICO 9-2

Temblor fisiológico

La respuesta de las terminaciones de fibras sensitivas la a los fenómenos dinámicos (fásicos), lo mismo que estáticos en el músculo, es importante por cuanto una respuesta fásica intensa y rápida ayuda a amortiguar las variaciones causadas por los retrasos de la conducción en el asa de retroalimentación que regula la longitud muscular. En situaciones normales, ocurre una pequeña oscilación en el asa de retroalimentación. Este **temblor fisiológico** tiene una baja amplitud (apenas visible a simple vista) y una frecuencia de aproximadamente 10 Hz. El temblor fisiológico es un fenómeno normal que afecta a todas las personas mientras mantienen una postura o durante los movimientos. Sin embargo, el temblor podría intensificarse si no fuese por la sensibilidad del huso a la velocidad del estiramiento. Dicho temblor quizá se acentúe en algunas situaciones, como cuando se tiene ansiedad o cansancio, o como consecuencia de la intoxicación por fármacos. Múltiples factores contribuyen a la génesis del temblor fisiológico. Tal vez éste depende no sólo de fuentes centrales (**oliva inferior**), sino además de factores periféricos que incluyen las velocidades de descarga de la unidad motora y la resonancia mecánica.

CONTROL DE LA DESCARGA DE LA MOTONEURONA γ

Las motoneuronas γ son reguladas en gran medida por las vías descendentes en diversas zonas del cerebro. A través de dichas vías, la sensibilidad de los husos musculares y, por ende, el umbral de los reflejos miotáticos en diversas partes del cuerpo, pueden ajustarse y modificarse para satisfacer las necesidades del control de la postura.

Asimismo, otros factores influyen en la descarga de la motoneurona γ. La ansiedad da lugar a mayor descarga, un hecho que probablemente explica los reflejos tendinosos hiperactivos que a veces se observan en los pacientes ansiosos. Además, el movimiento inesperado se vincula con mayor descarga eferente. La estimulación de la piel, sobre todo por agentes nocivos, aumenta la descarga de la motoneurona γ hacia los husos musculares de los flexores ipsolaterales, mientras reduce la de los extensores y produce el patrón contrario en la extremidad opuesta. Es bien sabido que el tratar de separar las manos cuando los dedos se encuentran flexionados y enganchados entre sí, facilita el reflejo rotuliano (maniobra de Jendrassik) y esto en parte quizá se deba al aumento de la descarga de la motoneurona γ iniciada por los impulsos aferentes provenientes de las manos.

INERVACIÓN RECÍPROCA

Cuando ocurre un reflejo miotático, los músculos que antagonizan la acción de los músculos activados (antagonistas) se relajan. Se dice que este fenómeno se debe a una **inervación recíproca**. Los impulsos en las fibras Ia de los husos musculares del músculo principal originan la inhibición postsináptica de las motoneuronas hacia los antagonistas. La vía que media este efecto es bisináptica. Una colateral de cada fibra Ia pasa en la médula espinal a una interneurona inhibidora que hace sinapsis con una

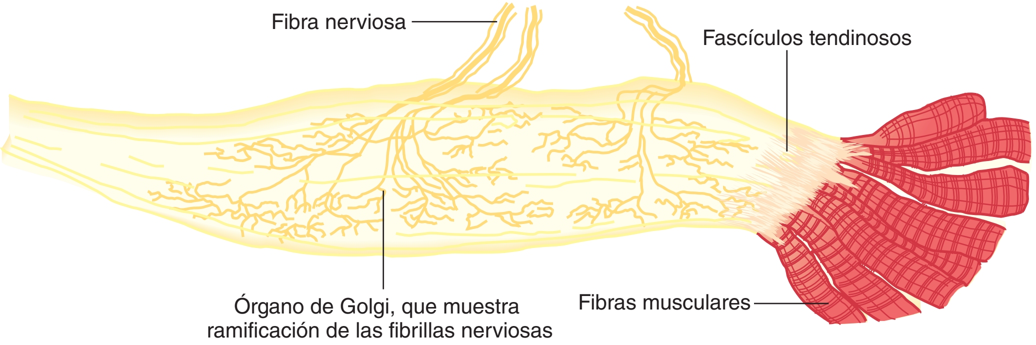

Fibra nerviosa
Fascículos tendinosos
Órgano de Golgi, que muestra ramificación de las fibrillas nerviosas
Fibras musculares

FIGURA 9-5 **Órgano tendinoso de Golgi.** (Reproducida con autorización de Goss CM [editor]: *Gray´s Anatomy of the Human Body.* 29th ed. Lea & Febiger, 1973.)

motoneurona que inerva los músculos antagonistas. En el capítulo 6, se describe este ejemplo de inhibición postsináptica y, en la figura 6-6, se representa la vía.

REFLEJO MIOTÁTICO INVERSO

Hasta cierto punto, cuanto más se estire un músculo, tanto más potente es la contracción refleja. Sin embargo, cuando la tensión alcanza un grado suficiente, la contracción súbitamente se interrumpe y el músculo se relaja. Esta relajación en respuesta al estiramiento potente se denomina **reflejo miotático inverso** o **inhibición autógena**.

El receptor para el reflejo miotático inverso se encuentra en el **órgano tendinoso de Golgi** (fig. 9-5). Este órgano consta de una acumulación de redes de terminaciones nerviosas intrincadas dispuestas entre los fascículos de un tendón. Se conocen tres a 25 fibras musculares por órgano tendinoso. Las fibras de los órganos tendinosos de Golgi constituyen el grupo IB de las fibras nerviosas sensitivas, mielinizadas, de contracción rápida. La estimulación de estas fibras Ib desencadena la generación de potenciales postsinápticos inhibidores en las motoneuronas que inervan el músculo en el cual se originan las fibras. Las fibras Ib terminan en la médula espinal en las interneuronas inhibidoras, que a su vez tienen su fin directamente en las motoneuronas (fig. 9-3). Aquéllas también poseen conexiones excitadoras con las motoneuronas encargadas de inervar los antagonistas del músculo.

Dado que los órganos tendinosos de Golgi, a diferencia de los husos, se encuentran dispuestos en serie con las fibras musculares, son estimulados por el estiramiento pasivo y la contracción activa del músculo. El umbral de los órganos tendinosos de Golgi es bajo. El grado de estimulación por el estiramiento pasivo no es considerable en virtud de que las fibras musculares más elásticas absorben la mayor parte del estiramiento; por esto se necesita un estiramiento potente para producir la relajación. Sin embargo, la descarga es generada de modo regular por la contracción del músculo y, por tanto, el órgano tendinoso de Golgi funciona como un transductor en el circuito de retroalimentación que controla la fuerza muscular de una manera análoga a como lo hace el circuito de retroalimentación del huso que regula la longitud del músculo.

La importancia de las terminaciones primarias en los husos y los órganos tendinosos de Golgi para controlar la velocidad de la contracción muscular, así como la longitud y la fuerza musculares se ilustra por el hecho de que la sección de los nervios aferentes de un brazo hace que la extremidad quede suspendida laxamente en un estado de semiparálisis. En la figura 9-6, es posible ver la

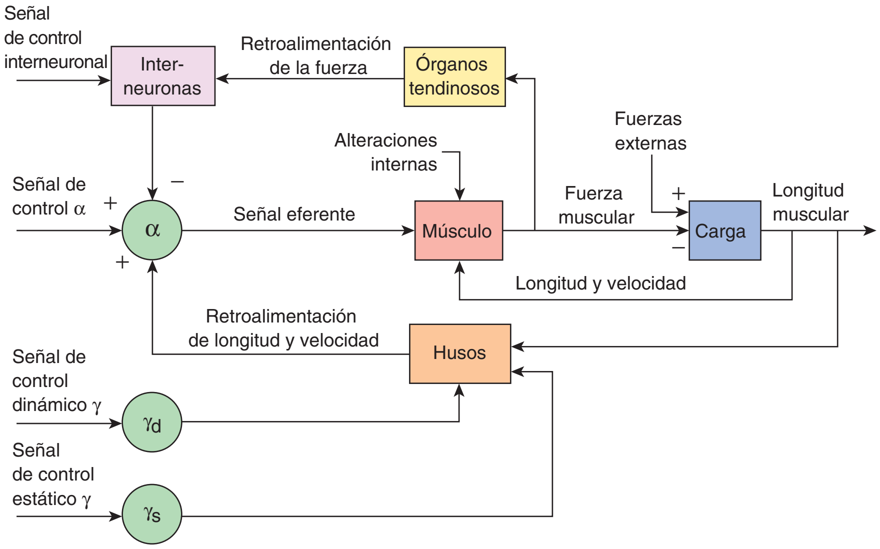

Señal de control interneuronal
Inter-neuronas
Retroalimentación de la fuerza
Órganos tendinosos
Alteraciones internas
Fuerzas externas
Señal de control α
+
−
α
+
Señal eferente
Músculo
Fuerza muscular
+
−
Carga
Longitud muscular
Longitud y velocidad
Retroalimentación de longitud y velocidad
Husos
Señal de control dinámico γ
γd
Señal de control estático γ
γs

FIGURA 9-6 **Esquema de bloques del sistema de control motor periférico.** La línea de rayas indica la retroalimentación no neural de músculo que limita la longitud y la velocidad a través de las propiedades mecánicas inherentes del músculo. γ_d, motoneuronas γ dinámicas; γ_s, motoneuronas γ estáticas. (Reproducida con autorización de Houk J en: *Medical Physiology,* 13th ed. Mount-Castle VB [editor]. Mosby, 1974.)

RECUADRO CLÍNICO 9-3

Clono

Una característica de los estados en los cuales se presenta mayor descarga de la motoneurona γ es el **clono**. Ese signo neurológico corresponde a la presentación de contracciones regulares, repetitivas y rítmicas de un músculo que es objeto de un estiramiento súbito y constante. Sólo el clono sostenido con cinco o más pulsiones se considera anómalo. El clono del tobillo es un ejemplo clásico. Éste se inicia mediante la dorsiflexión vigorosa y persistente del pie, y la respuesta es la flexión plantar rítmica en el tobillo. La **secuencia reflejo miotático-reflejo miotático inverso** puede contribuir a tal reacción. Sin embargo, tal vez se presente con base en la descarga sincrónica de las motoneuronas, sin descarga del órgano tendinoso de Golgi. Los husos del músculo examinado se encuentran hiperactivos, y la descarga de sus impulsos activa las motoneuronas que inervan el músculo a la vez. La contracción muscular consecutiva detiene la descarga del huso. Sin embargo, se ha mantenido el estiramiento y tan pronto como el músculo se relaja, se vuelve a estirar de nuevo y los husos son estimulados. El clono también se presenta tras la abolición de los impulsos corticales descendentes a una interneurona inhibidora glicinérgica medular denominada **célula de Renshaw**. Esta última recibe impulsos excitadores de las motoneuronas α a través de un axón colateral (y a su vez inhibe al mismo). Además, las fibras corticales que activan los flexores del tobillo establecen contacto con las células de Renshaw (así como con las hiperneuronas inhibidoras de tipo Ia) que bloquean a los extensores antagonistas del tobillo. Este circuito impide la estimulación refleja de los extensores cuando los flexores están activos. Por tanto, si se lesionan las fibras corticales descendentes (**lesión de motoneurona superior**), no aparece la inhibición de los antagonistas. El resultado es la contracción hiperactiva y secuencial de los flexores y los extensores del tobillo (clono). Tal vez surja el clono en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal y encefalopatía hepática.

organización del sistema. La interacción de la descarga del huso, la descarga del órgano tendinoso y la inervación recíproca determina la velocidad de descarga de las motoneuronas α (recuadro clínico 9-3).

TONO MUSCULAR

La resistencia de un músculo al estiramiento suele designarse como **tono**. Si se secciona el nervio motor de un músculo, éste ofrece muy escasa resistencia y se dice que está **flácido**. Un músculo **hipertónico** (**espástico**) es aquél en el cual la resistencia al estiramiento es alta en virtud de los reflejos miotáticos hiperactivos. En ocasiones, en alguna parte entre los estados de flacidez y espasticidad, se encuentra la zona poco clara del tono normal. Los músculos casi siempre son **hipotónicos** cuando la frecuencia de descarga de la motoneurona γ es baja y es hipertónica cuando ella es elevada.

Cuando los músculos se encuentran hipertónicos, claramente se observa la secuencia de estiramiento moderado → contracción muscular, estiramiento potente → relajación muscular. La flexión pasiva del codo, por ejemplo, afronta una resistencia inmediata como resultado del reflejo miotático en el músculo tríceps. El estiramiento adicional activa el reflejo miotático inverso. La resistencia a la flexión súbitamente se colapsa y el miembro superior se flexiona. La flexión pasiva constante estira el músculo una vez más y puede repetirse la secuencia. Esta secuencia de resistencia seguida de una relajación cuando se mueve pasivamente una extremidad se conoce como **efecto de "navaja de muelle"** debido a que se parece al cierre de una navaja de bolsillo. También se conoce como **reacción de alargamiento** por cuanto es la respuesta de un músculo espástico al alargamiento.

REFLEJOS POLISINÁPTICOS: REFLEJO DE RETIRADA

Las vías reflejas polisinápticas se ramifican de una manera compleja (fig. 9-7). Es variable el número de sinapsis en cada una de sus ramas. En virtud del retraso sináptico en cada sinapsis, la actividad de las ramas con menos sinapsis alcanza primero a las motoneuronas, seguida de la actividad en las vías más largas. Esto da lugar a un bombardeo duradero de las motoneuronas por un solo estímulo y, como consecuencia, a respuestas prolongadas. Asimismo, algunas de las vías ramificadas se regresan sobre sí mismas, lo cual permite la reverberación de la actividad hasta que se vuelve imposible producir una respuesta transináptica propagada y se desvanece. Tales **circuitos de reverberación** son frecuentes en el cerebro y en la médula espinal.

REFLEJO DE RETIRADA

Éste es un reflejo polisináptico clásico que ocurre en respuesta a una estimulación casi siempre dolorosa de la piel o de los tejidos subcutáneos y el músculo. La reacción es la contracción del músculo flexor y la inhibición de los músculos extensores, de manera que la parte del cuerpo estimulada se flexiona y se aleja del estímulo. Cuando se aplica un estímulo potente a una extremidad, la respuesta comprende no sólo la flexión y el retiro de la extremidad, sino también la extensión de la extremidad opuesta. Esta **respuesta extensora cruzada** es propiamente parte del reflejo de retirada. Los estímulos potentes en los animales de experimentación generan actividad en el grupo de interneuronas que se difunde a las cuatro extremidades. Esto es difícil de

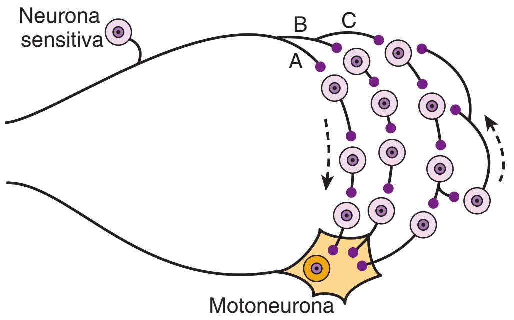


FIGURA 9-7 Diagrama de las conexiones polisinápticas entre las neuronas aferentes y eferentes de la médula espinal. La fibra de la raíz dorsal activa la vía A con tres interneuronas, la vía B con cuatro interneuronas y la vía C con cuatro interneuronas. Obsérvese que una de las interneuronas en la vía C se conecta con una neurona que retorna a otras interneuronas, formando así circuitos de reverberación.

demostrar en animales normales, pero fácilmente se comprueba en un animal en el cual se han abolido los efectos reguladores de los impulsos desde el cerebro por la sección previa de la médula espinal (**animal espinal**). Por ejemplo, cuando se pincha la extremidad trasera de un gato espinal, se retira la extremidad estimulada, se extiende el miembro trasero opuesto, se extiende la extremidad anterior ipsolateral y se flexiona el miembro anterior contralateral. Esta propagación de impulsos excitadores hacia arriba y hacia abajo de la médula espinal a un número cada vez mayor de motoneuronas se denomina **irradiación del estímulo** y el incremento en el número de unidades motoras activas se llama **reclutamiento de unidades motoras**.

IMPORTANCIA DEL REFLEJO DE RETIRADA

Las respuestas flexoras pueden ser originadas por la estimulación inocua de la piel o por el estiramiento del músculo, pero las respuestas flexoras potentes con retirada se inician sólo a causa de estímulos nocivos o por lo menos potencialmente perjudiciales para el animal. Por tanto, estos estímulos se denominan **estímulos nociceptivos**. Sherrington señaló la utilidad de la respuesta de retirada para la supervivencia. La flexión de la extremidad estimulada, aleja a ésta de la fuente de irritación, y la extensión de la otra extremidad brinda soporte al cuerpo. El patrón que asumen las cuatro extremidades pone al animal en una posición para huir corriendo del estímulo agresor. Los reflejos de retirada son **prepotentes**, es decir, anteceden a las vías espinales de cualquier otra actividad refleja que se presente en ese momento.

Muchas de las características de los reflejos polisinápticos pueden demostrarse mediante el estudio del reflejo de retirada. Un estímulo nocivo débil en un pie desencadena una respuesta de flexión mínima; estímulos más potentes producen una flexión cada vez mayor, a medida que el estímulo irradia a un número progresivamente grande de motoneuronas que inervan los músculos de la extremidad. Los estímulos más potentes también originan una respuesta más duradera. Un estímulo débil causa un movimiento de flexión rápido; un estímulo potente da lugar a flexión prolongada y, a veces, a una serie de movimientos de flexión. Esta respuesta duradera se debe a la descarga prolongada y repetida de las motoneuronas. La descarga repetida se denomina **poscarga** y se debe al bombardeo persistente de las motoneuronas por los impulsos que llegan a través de vías polisinápticas complicadas y de circuitos.

A medida que aumenta la fuerza de un estímulo nocivo, se acorta el tiempo de reacción. Se presenta una facilitación espacial y temporal en las sinapsis de la vía polisináptica. Los estímulos más potentes generan más potenciales de acción por segundo en las ramas activas y accionan un mayor número de ramas; por tanto, se presenta con más rapidez la suma de los potenciales postsinápticos excitadores al nivel de descarga.

FRACCIONAMIENTO Y OCLUSIÓN

Otra característica de la respuesta de retirada es el hecho de que la estimulación supramáxima de cualquiera de los nervios sensitivos de una extremidad nunca origina una contracción tan poderosa de los músculos flexores, como la desencadenada por la estimulación eléctrica directa de los propios músculos. Esto indica que los impulsos aferentes **fraccionan** el fondo común de motoneuronas; es decir, cada impulso va únicamente a la parte del fondo común de motoneuronas que inervan a los flexores de esa extremidad en concreto. Por otro lado, si todos los impulsos sensitivos son aislados y estimulados uno después del otro, la suma de la tensión desarrollada por la estimulación de cada uno es mayor que la producida por la estimulación eléctrica directa del músculo o la estimulación de todos los impulsos a la vez. Esto indica que los diversos impulsos aferentes comparten algunas de las motoneuronas y que ocurre **obstrucción** cuando todos los impulsos son estimulados a la vez.

PROPIEDADES GENERALES DE LOS REFLEJOS

De la descripción precedente de las propiedades de reflejos monosinápticos y polisinápticos, resulta evidente que la actividad refleja es uniforme y específica tanto en relación con el estímulo como con la respuesta; un estímulo en concreto desencadena una determinada respuesta. El hecho de que las respuestas reflejas sean estereotípicas no descarta la posibilidad de que sean modificadas por la experiencia. Los reflejos son adaptables y pueden ser modificados para realizar tareas motrices y mantener el equilibrio. Los impulsos descendentes de las regiones cerebrales superiores desempeñan una función importante en la regulación y la adaptación de los reflejos modulares.

ESTÍMULO ADECUADO

Por lo general, el estímulo que desencadena un reflejo es muy preciso. Este estímulo se denomina **estímulo adecuado** para el reflejo específico. Un ejemplo notable es el reflejo de rascado en el perro. Este reflejo raquídeo es activado de manera correcta mediante múltiples estímulos de contacto lineal, como los producidos por un insecto que se arrastra en la piel. La respuesta es la rascadura vigorosa de la zona estimulada. Si se encuentran ampliamente separados o no alineados múltiples estímulos táctiles, no se produce el estímulo adecuado y no ocurre ningún rascado. Las pulgas se arrastran, pero también saltan de un lugar a otro. Este salto separa los estímulos táctiles de manera que no se genera un estímulo adecuado para el reflejo de rascado. Es dudoso que la población de pulgas sobreviviese mucho tiempo sin la habilidad de saltar.

VÍA FINAL COMÚN

Las motoneuronas que inervan las fibras externas del huso en los músculos esqueléticos constituyen el lado eferente de muchos arcos reflejos. Todas las influencias neurales que afectan a la contracción muscular, al final convergen en ella a través de los músculos y, por tanto, se denominan **vías finales comunes**. Múltiples impulsos confluyen en ellas. De hecho, la superficie de la motoneurona promedio y sus dendritas dan cabida a unos 10 000 botones sinápticos. Por lo menos cinco impulsos van desde el mismo segmento raquídeo hasta una motoneurona medular clásica. Además de éstos, hay impulsos excitadores e inhibidores, los cuales casi siempre hacen relevo a través de las interneuronas, desde otros niveles de la médula espinal y múltiples haces descendentes largos desde el cerebro. Todas las vías convergen y determinan la actividad en las vías finales comunes.

ESTADOS EXCITADORES E INHIBIDORES CENTRALES

Ya se hizo mención de la propagación ascendente y descendente en la médula espinal, de los efectos periféricos marginales de la estimulación excitadora. Los efectos inhibidores directos y presinápticos también pueden ser difusos. Por lo regular, estos efectos son transitorios. Sin embargo, la médula espinal también muestra cambios prolongados en la excitabilidad, posiblemente a causa de la actividad en los circuitos reverberantes o por los efectos prolongados de los mediadores sinápticos. Se han utilizado los términos **estado excitador central** y **estado inhibidor central** para describir las situaciones prolongadas, en las cuales las influencias excitadoras contrarrestan las influencias inhibidoras y viceversa. Cuando es intenso el estado excitador central, los músculos excitadores irradian no sólo múltiples zonas somáticas de la médula espinal sino también las regiones autónomas. En seres humanos con paraplejía crónica, por ejemplo, un estímulo nocivo leve puede causar, además de los patrones de retirada-extensión prolongados en las cuatro extremidades, micción, defecación, sudación y fluctuaciones en la presión arterial (**reflejo masivo**).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Un arco reflejo consta de un órgano sensitivo, una neurona aferente, una o más sinapsis dentro de una estación integradora central, una neurona eferente y una respuesta efectora.
- Un huso muscular es un grupo de fibras musculares internas del huso especializadas, con extremos polares contráctiles y un centro no contráctil que se halla situado de manera paralela respecto de las fibras musculares externas del huso y es inervado por las fibras aferentes de tipos Ia y II, así como por motoneuronas γ. El estiramiento muscular activa el huso muscular para iniciar la contracción refleja de las fibras musculares externas del huso en el mismo músculo (reflejo miotático).
- Un órgano tendinoso de Golgi es un cúmulo reticular de terminaciones nerviosas en botón entre los fascículos de un tendón, que está situado en serie con las fibras musculares externas del huso e inervado por aferentes de tipo Ib. Aquél es estimulado por el estiramiento pasivo y la contracción activa del músculo para relajarlo (reflejo miotático inverso) y funciona como un transductor para regular la fuerza muscular.
- Una colateral de una aferente Ia se ramifica para terminar en una interneurona inhibidora que hace sinapsis en un músculo antagonista (inervación recíproca) para relajar ese músculo cuando se contrae el agonista. El clono es la presentación de contracciones rítmicas y periódicas de un músculo sujeto a un estiramiento súbito y sostenido. Se conoce como reacción de alargamiento a una secuencia de mayor resistencia seguida de una resistencia reducida, cuando una extremidad se mueve pasivamente.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El reflejo miotático inverso
   A) tiene un umbral más bajo que el reflejo miotático
   B) es un reflejo monosináptico
   C) es un reflejo disináptico con una sola interneurona intercalada entre las fibras aferente y eferente
   D) es un reflejo polisináptico con muchas interneuronas intercaladas entre las fibras aferente y eferente
   E) Necesita la descarga de neuronas centrales que liberan acetilcolina

2. Cuando la descarga de la motoneurona γ aumenta al mismo tiempo que la descarga de la motoneurona α al músculo
   A) ocurre la inhibición rápida de la descarga en las aferentes Ia del huso
   B) se prolonga la contracción del músculo
   C) no se contraerá el músculo
   D) el número de impulsos en las aferentes Ia del huso es más pequeño que cuando se incrementa sólo la descarga α
   E) el número de impulsos en las aferentes Ia del huso es mayor que cuando aumenta sólo la descarga α

3. ¿Cuál de las siguientes *no* es característica de un reflejo?
   A) La modificación por los impulsos de diversas partes del sistema nervioso central
   B) Quizás implique la contracción simultánea de algunos músculos y la relajación de otros
   C) Supresión crónica después de la transección de la médula espinal
   D) Siempre involucra la transmisión a través de por lo menos una sinapsis
   E) A menudo se presenta sin percepción consciente

4. Los reflejos de retirada *no* son
   A) iniciados por estímulos nociceptivos
   B) prepotentes
   C) prolongados si el estímulo es potente
   D) un ejemplo de un reflejo flexor
   E) acompañados por la misma respuesta en los dos lados del cuerpo

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

Hulliger M: The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1984;101:1.

Hunt CC: Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms. Physiol Rev 1990;70: 643.

Jankowska E: Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 1992;38:335.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Lundberg A: Multisensory control of spinal reflex pathways. Prog Brain Res 1979;50:11.

Matthews PBC: *Mammalian Muscle Receptors and Their Central Actions*, Williams & Wilkins, 1972.

SECCIÓN III NEUROFISIOLOGÍA CENTRAL Y PERIFÉRICA

CAPÍTULO

10

Dolor y temperatura

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los tipos de fibras nerviosas periféricas y tipos de receptores que median la transmisión de calor, frío y nocicepción.
- Explicar la diferencia entre dolor y nocicepción.
- Describir las diferencias entre dolor rápido y lento, y entre dolor agudo y crónico.
- Explicar la hiperalgesia y la alodinia.
- Describir y explicar el dolor referido.

INTRODUCCIÓN

Una de las razones más frecuentes por las que una persona consulta a un médico es porque tiene dolor. Sherrington llamó dolor "al adjunto físico de un reflejo protector imperativo". Por lo general, los estímulos dolorosos inician respuestas poderosas de retiro y evitación. El dolor difiere de otras sensaciones en que se activa una alarma de que algo está mal, tiene prioridad sobre otras señales y se relaciona con un estado afectivo desagradable. Resulta muy complejo, ya que cuando el dolor se prolonga y el tejido se daña, las vías nociceptivas centrales se sensibilizan y reorganizan.

NOCICEPTORES Y TERMORRECEPTORES

Las sensaciones de dolor y temperatura se originan en dendritas no mielinizadas o neuronas sensitivas situadas alrededor de los folículos pilosos en toda la piel lampiña o con pelo, así como en tejidos profundos. Los impulsos de los **nociceptores** (dolor) se transmiten por dos tipos de fibras. Un sistema comprende fibras Aδ con vainas delgadas de mielina (2 a 5 μm de diámetro) que conducen a una velocidad de 12 a 30 m/s. El otro contiene fibras C no mielinizadas (0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen a velocidad baja de 0.5 a 2 m/s. Los **termorreceptores** también poseen estos dos tipos de fibras. Los receptores para frío se hallan en las terminaciones dendríticas de las fibras Aδ y C, mientras que los receptores para calor se encuentran en las fibras C.

Los **nociceptores mecánicos** reaccionan a la presión intensa (p. ej., por un objeto afilado). Los **nociceptores térmicos** se activan con temperaturas cutáneas mayores de 45°C o con el frío intenso. Los **nociceptores sensibles a estímulos químicos** responden a varios agentes, como bradicinina, histamina, acidez marcada y sustancias irritantes del ambiente. Los **nociceptores polimodales** reaccionan a combinaciones de estos estímulos.

Los experimentos de mapeo muestran que la piel tiene puntos moderados sensibles al frío y sensibles al calor. Hay cuatro a 10 veces más puntos sensibles al frío que al calor. El umbral para activación de los **receptores de calor** es 30°C y aumentan su frecuencia de activación hasta 46°C. Los **receptores para frío** se encuentran inactivos a temperatura de 40°C, pero aumentan de modo constante su velocidad de activación cuando la temperatura de la piel se reduce a cerca de 24°C. Conforme disminuye la temperatura cutánea, la frecuencia de activación de los receptores para frío disminuye hasta que la temperatura llega a 10°C. Debajo de ese límite, permanecen inactivos y el frío se vuelve un anestésico local eficaz.

Como los órganos sensitivos se ubican debajo del epitelio, la temperatura de los tejidos subcutáneos es la que determina las respuestas. Los objetos metálicos fríos se perciben más fríos que los objetos de madera a la misma temperatura porque el metal conduce y retira el calor de la piel con más rapidez, lo cual enfría los tejidos subcutáneos en mayor medida.

Un avance importante en este campo ha sido la clonación de tres termorreceptores y nociceptores. El receptor para el frío moderado es el **receptor 1 sensible al frío** y al **mentol** (**CMR 1**). Dos tipos de **receptores vanilloides** (**VR1** y **VRL1**) reaccionan al calor nocivo. Las vainillinas constituyen un grupo de compuestos, incluida la capsaicina, que causan dolor. Los receptores VR1 responden no sólo a la capsaicina, sino también a los protones y las temperaturas que pudieran ser nocivas mayores de 43°C. El **VRL-1**, que reacciona a temperaturas mayores de 50°C, pero no a la capsaicina, se ha aislado de las fibras C. Es probable que haya muchos tipos de receptores en las terminaciones de las fibras C periféricas aisladas; por ello, las fibras aisladas tal vez reaccionen a muchos estímulos nocivos diferentes. Sin embargo, las propiedades distintas de los receptores CR1 y VRL-1 hacen probable que haya también muchos sistemas de fibras C nociceptoras.

El CMR1, el VR1 y el VRL1 son miembros de la familia con **potencial receptor transitorio** (**TRP**) de los conductos iónicos excitadores. VR1 tiene un sitio de unión para 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), y cuando la cantidad de este último unido disminuye, la sensibilidad de los receptores aumenta. Aparte de que la activación del receptor para frío produce entrada de iones calcio (Ca^{2+}), se sabe poco sobre las bases iónicas de la despolarización inicial que producen. En los receptores cutáneos, en general, es probable que la despolarización se deba a la inhibición de los conductos de potasio (K^+), activación de los conductos de sodio (Na^+) o inhibición de la bomba sodio-potasio (Na^+-K^+), pero no se ha hecho la distinción entre estas posibilidades.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Con fines científicos y clínicos, la *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el **dolor** como "una sensación y experiencia emocional desagradables relacionadas con daño hístico real o potencial, o que se describe en términos de tales daños". Esto debe distinguirse del concepto **nocicepción**, que dicha asociación define como la actividad inconsciente inducida por un estímulo dañino aplicado a los receptores sensitivos.

A veces el dolor se clasifica como rápido o lento. Un estímulo doloroso causa una sensación "viva", aguda, localizada (**dolor rápido**) seguida de una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable (**dolor lento**). La evidencia sugiere que el dolor rápido se debe a la actividad en las fibras para dolor Aδ, mientras que el lento se debe a la acción en las fibras para dolor C. El **prurito** y el **cosquilleo** se relacionan con la sensación dolorosa (recuadro clínico 10-1).

A menudo el dolor se clasifica como **dolor fisiológico** o **agudo** y **dolor patológico** o **crónico**, que incluye al **dolor inflamatorio** y el **dolor neuropático**. Por lo general, el dolor agudo es de inicio súbito y desaparece durante el proceso de curación. El dolor agudo puede considerarse un "dolor bueno", ya que obedece a un importante mecanismo protector. El reflejo de retiro es un ejemplo de esta función protectora del dolor.

El dolor crónico puede considerarse un "dolor malo" porque persiste mucho después de la recuperación de una lesión y a menudo es resistente a los analgésicos usuales, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y opiáceos. El dolor crónico tal vez sea resultado de la lesión nerviosa (**dolor neuropático**), como en la neuropatía diabética, el daño nervioso inducido por una toxina o isquemia. La **causalgia** es un tipo de dolor neuropático (recuadro clínico 10-2).

A menudo el dolor se acompaña de **hiperalgesia** y **alodinia**. La hiperalgesia es una respuesta exagerada a un estímulo nocivo, mientras que la alodinia constituye una sensación de dolor como reacción a un estímulo innocuo. Un ejemplo de esto último es la sensación dolorosa de una ducha tibia cuando la piel está dañada por quemadura solar.

La hiperalgesia y la alodinia aumentan mucho la sensibilidad de las fibras aferentes nociceptivas. La figura 10-1 muestra cómo las sustancias liberadas en el sitio de lesión pueden activar aún

RECUADRO CLÍNICO 10-1

Prurito y cosquilleo

EL **prurito** (comezón) no es un problema importante para las personas normales, pero existe prurito intenso difícil de tratar en enfermedades, como la insuficiencia renal crónica, algunas modalidades de las hepatopatías, dermatitis atópica e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Es posible identificar puntos de prurito en la piel si se realiza un mapeo cuidadoso, sobre todo en las áreas donde hay muchas terminaciones desnudas de fibras nerviosas no mielinizadas. Además, ya se demostró la presencia de fibras específicas para prurito en el haz espinotalámico ventrolateral. Ésta y otras evidencias implican la existencia de una vía específica del prurito. La estimulación relativamente ligera, sobre todo si se genera por algo que se desplace sobre la piel, origina prurito y cosquilleo. El rascado alivia el prurito porque activa las vías aferentes grandes de conducción rápida que estimulan la transmisión en el asta dorsal de manera análoga a la inhibición del dolor con la estimulación de aferentes similares. Es interesante que una sensación de cosquilleo casi siempre se considere placentera, mientras que el prurito es incómodo y el dolor es desagradable. El prurito puede producirse no sólo con la estimulación mecánica local repetida de la piel, también se logra con diversas sustancias químicas. La **histamina** genera prurito intenso y las lesiones inducen su liberación en la piel. Sin embargo, en la mayoría de los casos de prurito, la histamina endógena no parece ser el agente causante; las dosis de histamina demasiado pequeñas para causar prurito, sí originan eritema e inflamación cuando se inyectan en la piel, y el prurito intenso a veces ocurre sin cambios cutáneos visibles. Las **cininas** causan prurito intenso.

RECUADRO CLÍNICO 10-2

Dolor neuropático

Éste puede aparecer cuando las fibras nerviosas se lesionan. A menudo es un trastorno muy doloroso y difícil de tratar. En los seres humanos, ocurre de varias maneras. Por ejemplo, en la **causalgia** hay dolor ardoroso espontáneo durante mucho tiempo después de lesiones de apariencia trivial. Muchas veces el dolor se acompaña de **hiperalgesia** y **alodinia**. Asimismo, con frecuencia hay **distrofia simpática refleja**. En este trastorno, la piel de la zona afectada es delgada y brillante, con aumento en el crecimiento de pelo. La investigación en animales indica que la lesión nerviosa conduce a ramificación y crecimiento excesivo final de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas en los ganglios de la raíz dorsal de nervios sensitivos del área lesionada. Luego, la descarga simpática causa el dolor. Por tanto, parece que se estableció una derivación con la periferia, y que las fibras alteradas relevantes se estimulan con noradrenalina en el ganglio de la raíz dorsal. El bloqueo adrenérgico α produce alivio del dolor tipo causalgia en seres humanos, aunque por razones desconocidas, los bloqueadores adrenérgicos α_1 son más eficaces comparados con los bloqueadores adrenérgicos α_2. El tratamiento de la neuropatía sensitiva es un gran desafío y las medidas terapéuticas disponibles a menudo son inadecuadas.

más los nociceptores que causan dolor inflamatorio. Las células lesionadas liberan sustancias como iones potasio que despolarizan las terminaciones nerviosas, lo cual aumenta la posibilidad de respuesta de los nociceptores. Las células lesionadas también liberan bradicinina y sustancia P, las cuales sensibilizan aún más las terminaciones nociceptivas. Los mastocitos descargan histamina; las plaquetas, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y, las membranas celulares, prostaglandinas; todo esto contribuye al proceso inflamatorio y activa o sensibiliza los nociceptores. Algunas de las sustancias liberadas inducen la liberación de otras (p. ej., la bradicinina estimula las fibras $A\delta$ y C, y aumenta la síntesis y la liberación de prostaglandinas). La prostaglandina E_2 (un metabolito del ácido araquidónico obtenido por la ciclooxigenasa) se libera de las células dañadas y causa hiperalgesia. Ésta es la razón por la que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la ciclooxigenasa) alivian el dolor.

DOLOR PROFUNDO

La principal diferencia entre la sensibilidad superficial y la profunda es la naturaleza distinta del dolor que causan los estímulos nocivos. Es probable que esto se deba a la deficiencia relativa de las fibras nerviosas $A\delta$ en las estructuras profundas, por lo que hay poco dolor rápido "vivo" y rápido. Además, el dolor profundo y visceral es poco localizado, origina náusea y muchas veces se acompaña de transpiración y cambios en la presión sanguínea. El dolor puede inducirse de modo experimental en el periostio y los ligamentos si se inyecta solución salina hipertónica en ellos. El dolor generado de esta manera inicia la contracción refleja de los músculos esqueléticos cercanos. Esta contracción refleja es similar al espasmo muscular relacionado con las lesiones óseas, de tendones y de articulaciones. Los músculos que se contraen de modo constante presentan isquemia, la cual estimula los receptores de dolor en los músculos (recuadro clínico 10-3). A su vez, el dolor induce más espasmo, lo cual establece un círculo vicioso.

DOLOR VISCERAL

Además de ser poco localizado, desagradable y de acompañarse de náusea y síntomas autonómicos, el dolor visceral a menudo se irradia a otras áreas.

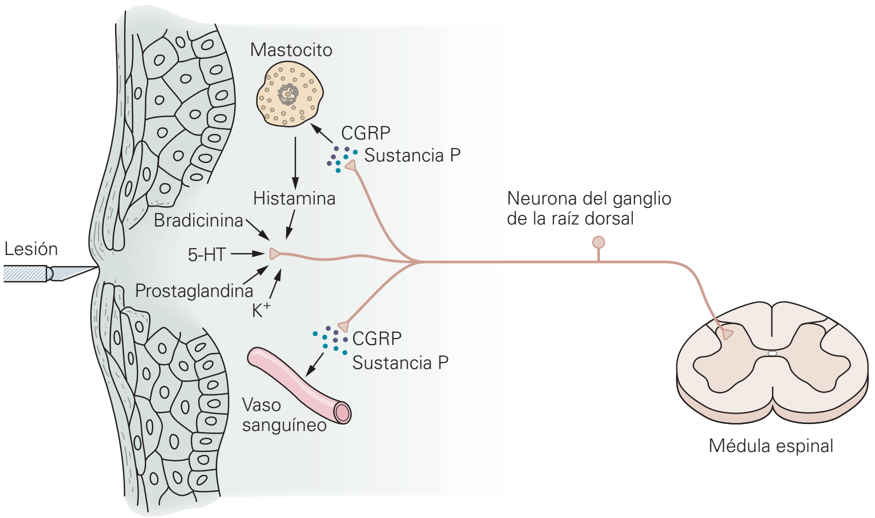


FIGURA 10-1 **Como respuesta a la lesión del tejido, los mediadores químicos pueden sensibilizar y activar nociceptores.** Estos factores contribuyen a la hiperalgesia y la alodinia. La lesión hística libera bradicinina y prostaglandinas, las cuales sensibilizan o activan nociceptores; éstos, a su vez, descargan sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La sustancia P actúa sobre los mastocitos, en los cuales induce degranulación y liberación de histamina, la cual activa los nociceptores. La sustancia P origina extravasación plasmática y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina dilata los vasos sanguíneos; el edema resultante da lugar a la descarga adicional de bradicinina. La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) se libera de las plaquetas y activa los nociceptores. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, McGraw-Hill, 2000.)

RECUADRO CLÍNICO 10-3

Dolor muscular

Si un músculo se contrae de modo rítmico en presencia de un suministro adecuado de sangre, casi nunca hay dolor. Sin embargo, si se bloquea el riego sanguíneo, la contracción causa dolor pronto. Éste persiste después de la contracción hasta que se restablece el flujo sanguíneo. Tales observaciones son difíciles de interpretar, salvo desde el punto de vista de la liberación de una sustancia ("**factor P**" de Lewis) durante la contracción que causa dolor cuando su concentración local es lo bastante alta. Si se restaura el riego sanguíneo, el material se deslava o metaboliza. Se desconoce la identidad del factor P, pero podría ser potasio. En clínica, el dolor retroesternal generado en caso de isquemia miocárdica durante el esfuerzo (**angina de pecho**) es un ejemplo clásico de la acumulación de factor P en un músculo. La angina se alivia con el reposo porque esto disminuye el requerimiento miocárdico de oxígeno y permite que la circulación sanguínea elimine el factor. Otro ejemplo es la **claudicación intermitente**, el dolor en los músculos de las piernas que sufren las personas con enfermedad vascular oclusiva. Por lo general, se presenta cuando el paciente camina, y desaparece cuando se detiene. El dolor visceral, como el somático profundo, inicia la contracción refleja del músculo esquelético cercano. Este espasmo reflejo casi siempre se sitúa en los músculos abdominales y torna rígida la pared del abdomen. Es más marcado cuando los procesos inflamatorios viscerales afectan el peritoneo. Sin embargo, tal vez aparezca sin esa afección. El espasmo protege las estructuras inflamadas subyacentes contra un traumatismo inadvertido. De hecho, este espasmo reflejo a veces se llama "**defensa**".

Al igual que el sistema nervioso somático, el autónomo tiene componentes aferentes, estaciones integradoras centrales y vías efectoras. Los receptores para dolor y las otras modalidades sensitivas que se encuentran en las vísceras, son similares a los de la piel, pero existen diferencias marcadas en su distribución. Las vísceras tienen pocos receptores para temperatura y contacto, no presentan propioceptores; poseen nociceptores, aunque con una distribución más escasa que en las estructuras somáticas.

Las fibras aferentes de las estructuras viscerales llegan al sistema nervioso central (SNC) a través de nervios simpáticos y parasimpáticos. Sus cuerpos celulares se ubican en las raíces dorsales y los ganglios homólogos de los pares craneales. En particular, hay aferentes viscerales en los nervios facial, glosofaríngeo y vago; en las raíces dorsales torácicas y lumbares superiores, y en las raíces sacras (fig. 10-2). Es posible que haya fibras aferentes viscerales provenientes de los ojos en el nervio trigémino.

Como casi todo mundo sabe por experiencia personal, el dolor visceral puede ser muy intenso. Los receptores en las paredes de vísceras huecas son sumamente sensibles a la distensión de estos órganos. La distensión puede producirse de manera experimental en el tubo digestivo mediante inflación de un globo deglutido unido a una sonda. Esto genera dolor que aumenta y disminuye (cólico intestinal) conforme el intestino se contrae y relaja sobre el globo. Se produce cólico similar en la obstrucción intestinal por las contracciones del intestino dilatado proximal a la obstrucción. Cuando una víscera está inflamada o hiperémica, estímulos relativamente menores originan dolor intenso. Tal vez esto sea una modalidad de hiperalgesia.

DOLOR REFERIDO

A menudo la irritación de una víscera produce dolor que no se percibe en el sitio, sino en alguna estructura somática que puede estar a una distancia considerable. Se dice que este dolor está referido a la estructura somática. Es obvio que el conocimiento del **dolor referido** y los sitios frecuentes de este tipo de dolor de cada víscera tiene gran importancia para el médico. Tal vez el ejemplo más conocido sea la referencia del dolor cardiaco a la cara interna del brazo izquierdo. Otros ejemplos incluyen dolor en la punta del hombro causado por irritación de la porción central del diafragma y el dolor en el testículo generado por la distensión del uréter. Hay muchos casos más en la práctica de la medicina, la cirugía y la odontología. Sin embargo, los sitios de referencia no son estereotipados y a menudo hay lugares de referencia inusual. Por ejemplo, el dolor cardiaco puede referirse al brazo derecho, la región abdominal, incluso a la espalda y el cuello.

Cuando el dolor es referido, casi siempre es a una estructura que se desarrolló del mismo segmento embrionario o dermatoma que la estructura en la que se origina el dolor. Este principio se llama **regla dermatómica**. Por ejemplo, el corazón y el brazo nacen en el mismo segmento, y el testículo migró con su inervación desde la cresta urogenital primitiva de la cual se desarrollaron el riñón y el uréter.

La base probable para el dolor referido es la convergencia de las fibras para el dolor somático y visceral en las mismas neuronas de segundo orden en el asta dorsal que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva (fig. 10-3). Esto se conoce como **teoría de convergencia-proyección**. Las neuronas somáticas y viscerales convergen en las láminas I-VI del asta dorsal ipsolateral, pero las neuronas de la lámina VII reciben aferentes de ambos lados del cuerpo, un requerimiento para que la convergencia explique la referencia al lado contrario de la fuente dolorosa. En situaciones normales, las fibras nociceptivas somáticas no activan las neuronas de segundo orden, pero cuando se prolonga el estímulo visceral, se produce facilitación de las terminaciones de fibras somáticas. En ese caso, aquéllas estimulan las neuronas de segundo orden y por supuesto que el cerebro no puede determinar si el estímulo proviene de la víscera o del área de referencia.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los impulsos dolorosos se transmiten por las fibras Aδ poco mielinizadas y las fibras C no mielinizadas. Los receptores para el frío se hallan en las terminaciones dendríticas de las fibras Aδ y en las fibras C, mientras que los receptores para calor están en las fibras C.

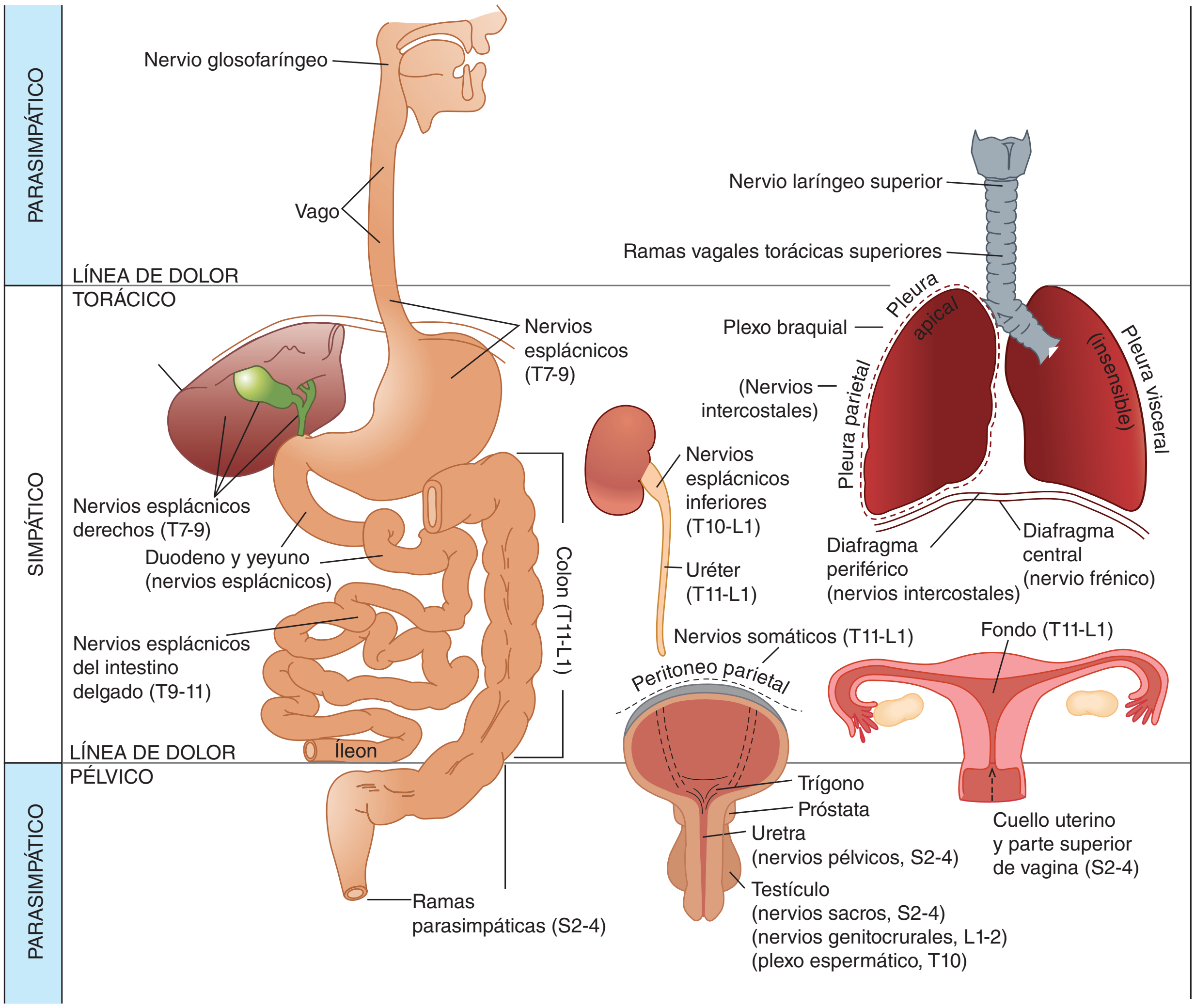

PARASIMPÁTICO
SIMPÁTICO
PARASIMPÁTICO
Nervio glosofaríngeo
Vago
LÍNEA DE DOLOR TORÁCICO
Nervios esplácnicos (T7-9)
Nervios esplácnicos derechos (T7-9)
Duodeno y yeyuno (nervios esplácnicos)
Nervios esplácnicos del intestino delgado (T9-11)
Colon (T11-L1)
LÍNEA DE DOLOR PÉLVICO
Íleon
Ramas parasimpáticas (S2-4)
Nervio laríngeo superior
Ramas vagales torácicas superiores
Plexo braquial
Pleura apical
(Nervios intercostales)
Pleura parietal
Pleura visceral (insensible)
Nervios esplácnicos inferiores (T10-L1)
Uréter (T11-L1)
Diafragma periférico (nervios intercostales)
Diafragma central (nervio frénico)
Nervios somáticos (T11-L1)
Peritoneo parietal
Fondo (T11-L1)
Trígono
Próstata
Uretra (nervios pélvicos, S2-4)
Testículo (nervios sacros, S2-4) (nervios genitocrurales, L1-2) (plexo espermático, T10)
Cuello uterino y parte superior de vagina (S2-4)

FIGURA 10-2 **Inervación visceral para el dolor.** Las aferentes del dolor provenientes de estructuras entre las líneas de dolor llegan al sistema nervioso central (SNC) por vías simpáticas, donde cruzan vías parasimpáticas provenientes de estructuras que están sobre la línea de dolor torácico y debajo de la línea de dolor pélvico. (Tomada de White JC. Reproducida con autorización a partir de Ruch TC: *Physiology and Biophysics*, 19th ed. Ruch TC, Patton HD [eds.]. Saunders, 1965.)

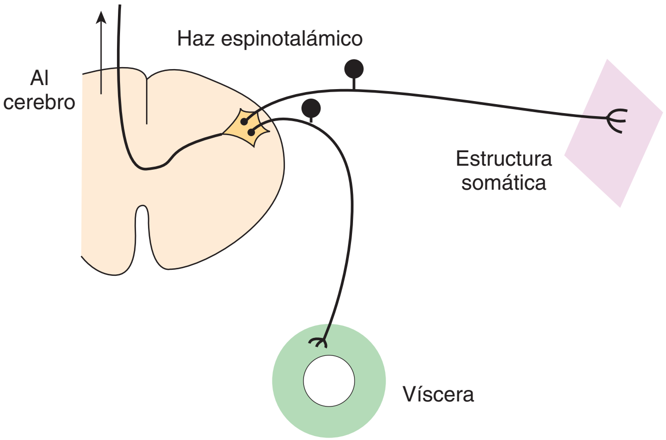

Haz espinotalámico
Al cerebro
Estructura somática
Víscera

FIGURA 10-3 **Diagrama de la forma en que la convergencia de fibras nociceptivas somáticas y viscerales en la lámina VII del asta dorsal puede causar dolor referido.** Cuando se prolonga un estímulo visceral, se produce facilitación de las fibras somáticas. Esto activa las neuronas del haz espinotalámico, y el cerebro no puede establecer si el estímulo provino de la víscera o del área somática.

- El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable relacionada con daño hístico real o potencial, o descrito desde la perspectiva de tal daño; por otro lado, la nocicepción corresponde a la actividad inconsciente inducida por un estímulo dañino aplicado a los receptores sensitivos.
- El dolor rápido está mediado por las fibras Aδ y causa una sensación aguda y localizada. El dolor lento es mediado por fibras C y causa una sensación desagradable sorda, intensa y difusa.
- El dolor agudo es de inicio súbito, desaparece durante el proceso de curación y sirve como un importante mecanismo protector. El dolor crónico es persistente y se genera por daño nervioso; a menudo es resistente a antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos.
- La hiperalgesia es una respuesta exagerada a un estímulo nocivo, la alodinia corresponde a una sensación de dolor como respuesta a un estímulo innocuo.
- El dolor referido es aquel originado en una víscera, pero se percibe en un sitio somático. Tal vez sea resultado de la convergencia de fibras aferentes nociceptivas somáticas y viscerales en las mismas neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La distancia por la que deben estar separados dos estímulos táctiles para percibirse separados es mayor en
   A) labios
   B) palma de la mano
   C) región escapular en la espalda
   D) dorso de la mano
   E) puntas de los dedos

2. El dolor visceral
   A) tiene relativamente poca adaptación
   B) es mediado por fibras B en las raíces dorsales de los nervios espinales
   C) es poco localizado
   D) se parece al "dolor rápido" producido por la estimulación nociva de la piel
   E) causa relajación de los músculos esqueléticos cercanos

3. Los nociceptores
   A) se activan con presión fuerte, frío intenso, calor intenso y sustancias químicas
   B) están ausentes en las vísceras
   C) son estructuras especializadas situadas en piel y articulaciones
   D) se hallan inervados por aferentes del grupo II
   E) todas las anteriores

4. Los termorreceptores
   A) se activan sólo con el frío o calor intensos
   B) Se sitúan en las capas superficiales de la piel
   C) son un subtipo de nociceptores
   D) están en las terminaciones dendríticas de las fibras Aδ y las fibras C
   E) todo lo anterior

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*, Elsevier, 2005.

Craig AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002;3:655.

Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM: Nociception in vertebrates: Key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. Brain Res Rev 2004;46: 216.

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB: Role of the immune system in chronic pain. Nat Rev Neurosci 2005;6:521.

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 2003;348:1243.

CAPÍTULO

11

Vías somatosensitivas

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comparar la vía que media la información sensitiva del tacto, la propiocepción y la vibración de las que median información de dolor y termorreceptores.
- Describir la organización somatotópica de las vías sensitivas ascendentes.
- Describir las vías descendentes que regulan la transmisión en las vías del dolor.
- Listar algunos fármacos que se han usado para aliviar el dolor; presentar la justificación para su utilización y eficacia clínica.

INTRODUCCIÓN

Los capítulos previos describieron las propiedades de los receptores que median las sensaciones de tacto, vibración, propiocepción, temperatura y dolor. Este capítulo revisa las vías ascendentes centrales que transmiten y procesan la información de los receptores periféricos hacia la corteza cerebral, además de describir algunas deficiencias en la sensibilidad derivadas de lesiones en varios puntos de los sistemas ascendentes. También se caracterizan varias modalidades para regular la transmisión del dolor.

ASTA DORSAL

Las astas dorsales se dividen según sus características histológicas en láminas I a VII; la I es la más superficial y, la VII, la más profunda. Esta última recibe las aferentes de ambos lados del cuerpo, mientras que las demás recogen sólo información unilateral. La lámina II y parte de la III conforman la **sustancia gelatinosa**, un área teñida de color claro cerca de la parte superior de cada asta dorsal. Tres tipos de fibras aferentes primarias (con los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal) median la sensación cutánea: 1) fibras mielinizadas grandes Aα y Aβ que transmiten impulsos generados por estímulos mecánicos; 2) fibras pequeñas mielinizadas Aδ, algunas de las cuales transmiten impulsos de los receptores para frío y nociceptores que median el dolor, y cierta cantidad transmite los impulsos de los mecanorreceptores, y 3) fibras pequeñas C no mielinizadas que transmiten sobre todo dolor y temperatura. Sin embargo, unas cuantas fibras C también envían impulsos de los mecanorreceptores. La distribución ordenada de estas fibras en varias capas del asta dorsal se muestra en la figura 11-1.

VÍA DE LA COLUMNA DORSAL

Las vías directas principales a la corteza cerebral para el tacto, la sensación vibratoria y la propiocepción (sentido de posición) se muestran en la figura 11-2. Las fibras que median estas sensaciones ascienden por las columnas dorsales del mismo lado hasta el bulbo raquídeo, donde establecen sinapsis en los **núcleos grácil** y **cuneiforme**. Las neuronas de segundo orden de estos núcleos cruzan la línea media y ascienden en el **lemnisco medial** para terminar en el **núcleo ventral posterior lateral** (**VPL**) contralateral y los núcleos sensitivos de relevo específicos relacionados del tálamo. Este sistema ascendente se llama **columna dorsal** o **sistema del lemnisco medio**. Las fibras de la vía de la columna dorsal se unen en el tallo encefálico con fibras que transmiten la sensibilidad de la cabeza. El contacto y la propiocepción se relevan sobre todo en los núcleos sensitivos principales y mesencefálicos del nervio trigémino.

ORGANIZACIÓN SOMATOTÓPICA

En la columna dorsal, las fibras provenientes de distintos niveles de la médula guardan una organización somatotópica. En particular,

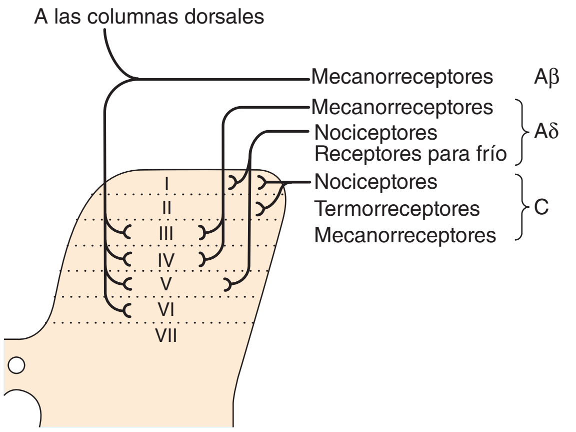

A las columnas dorsales
Mecanorreceptores
Aβ
Mecanorreceptores
Nociceptores
Receptores para frío
Aδ
Nociceptores
Termorreceptores
Mecanorreceptores
C
I
II
III
IV
V
VI
VII

FIGURA 11-1 **Representación esquemática de las terminaciones de los tres tipos de neuronas aferentes primarias en las diversas capas del asta dorsal de la médula espinal.**

las fibras de la médula sacra se sitúan en la parte más medial, y las de la médula cervical se hallan en la región más lateral. Esta disposición continúa en el bulbo raquídeo, con la representación de la parte inferior del cuerpo (p. ej., el pie) en el núcleo grácil y la parte superior del cuerpo (p. ej., un dedo) en el núcleo cuneiforme. El lemnisco medio está organizado de la parte dorsal a la ventral, con representación del cuello al pie.

La organización somatotópica continúa en el tálamo y la corteza. Las neuronas talámicas ventrales posteriores laterales que llevan información sensitiva, se proyectan de manera muy específica en las dos áreas sensitivas somáticas de la corteza: **área sensitiva somática I** (**SI**) en el giro poscentral y **área sensitiva somática II** (**SII**) en la pared de la cisura de Silvio. Además, el área sensitiva somática I se proyecta en el área sensitiva somática II. La primera de estas áreas corresponde a las **áreas de Brodmann 3**, **2** y **1**. Brodmann fue un histólogo que dividió de manera concienzuda la corteza cerebral en regiones numeradas con base en sus características histológicas.

La disposición de las proyecciones al área sensitiva somática I es tal que las partes del cuerpo están representadas en orden a lo largo del giro poscentral, con las extremidades inferiores en la

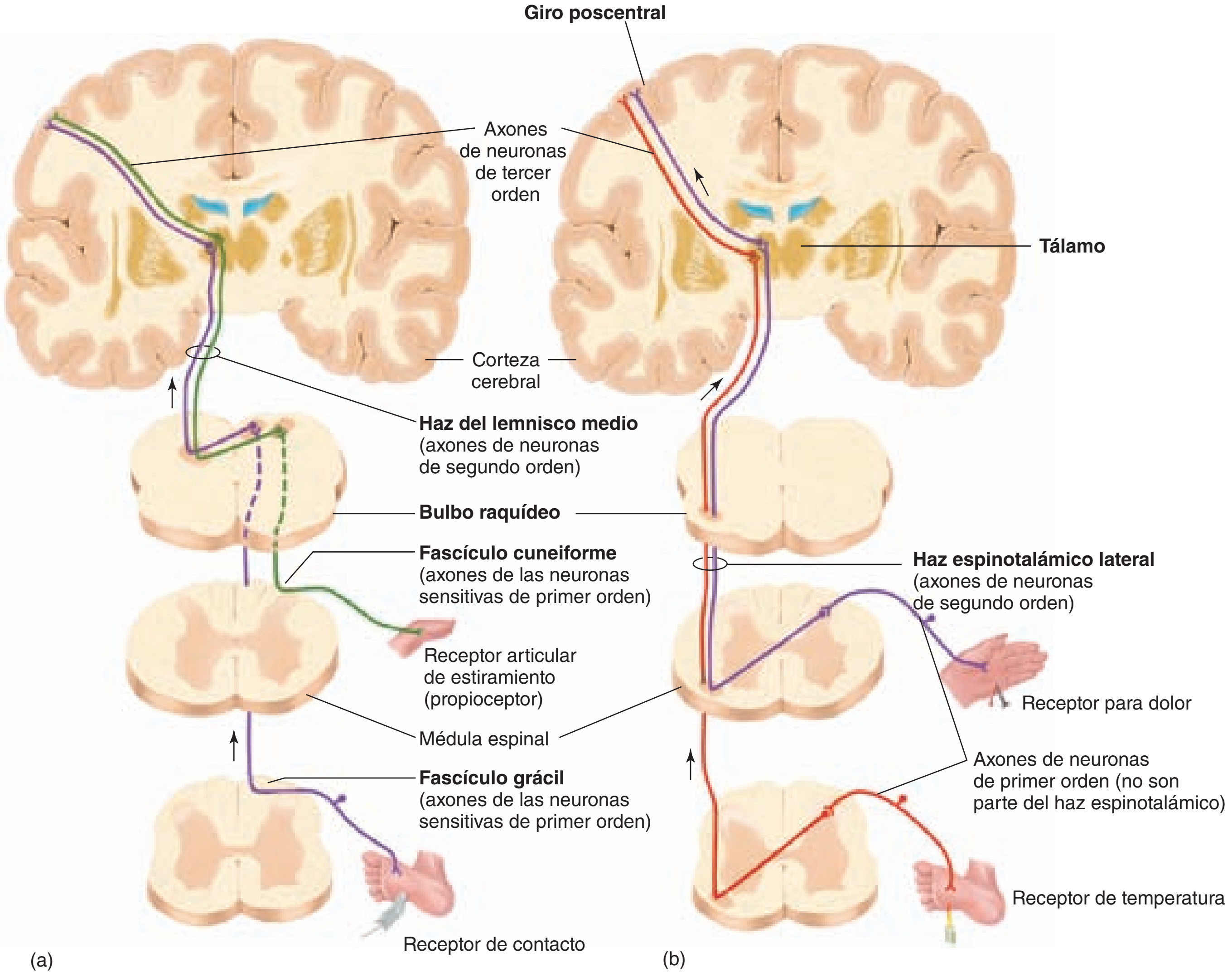

Giro poscentral
Axones de neuronas de tercer orden
Tálamo
Corteza cerebral
Haz del lemnisco medio (axones de neuronas de segundo orden)
Bulbo raquídeo
Fascículo cuneiforme (axones de las neuronas sensitivas de primer orden)
Haz espinotalámico lateral (axones de neuronas de segundo orden)
Receptor articular de estiramiento (propioceptor)
Receptor para dolor
Médula espinal
Fascículo grácil (axones de las neuronas sensitivas de primer orden)
Axones de neuronas de primer orden (no son parte del haz espinotalámico)
Receptor de temperatura
Receptor de contacto
(a)
(b)

FIGURA 11-2 **Haces ascendentes que llevan información sensitiva de los receptores periféricos a la corteza cerebral. (a)** Vía de la columna dorsal que media el tacto, sensibilidad vibratoria y propiocepción. **(b)** Haz espinotalámico ventrolateral que media el dolor y la temperatura. (Tomada de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

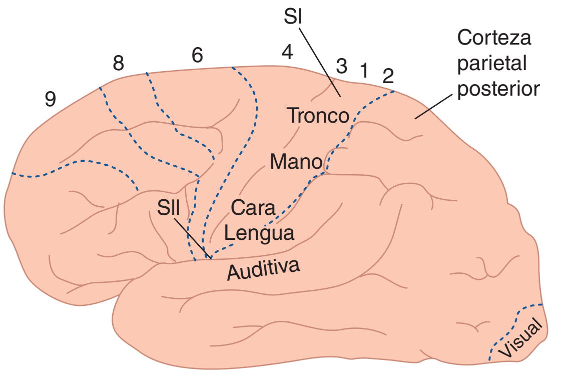


FIGURA 11-3 Áreas cerebrales encargadas de la sensibilidad somática y algunas de las regiones receptoras corticales para otras modalidades sensitivas en el cerebro humano. Los números corresponden a las de las áreas corticales de Brodmann. La región auditiva primaria en realidad se ubica en la cisura de Silvio en la parte superior del giro temporal superior y no es visible en la proyección lateral de la corteza. SI, área sensitiva somática I; SII, área sensitiva somática II.

parte superior y la cabeza en la base del giro (fig. 11-3). No sólo hay una ubicación detallada de las fibras provenientes de varias partes del cuerpo en el giro poscentral, sino también el tamaño del área cortical que recibe los impulsos de una parte específica del cuerpo es proporcional al uso de esa porción. Los tamaños relativos de las áreas corticales receptoras se muestran de manera notable en la figura 11-4, en la que las proporciones del **homúnculo** se distorsionaron para corresponder al tamaño de las áreas corticales receptoras para cada región. Nótese que las zonas corticales para la sensibilidad del tronco y la espalda son pequeñas, mientras que hay áreas muy grandes implicadas en la recepción de impulsos de la mano y las partes de la boca que participan en el habla.

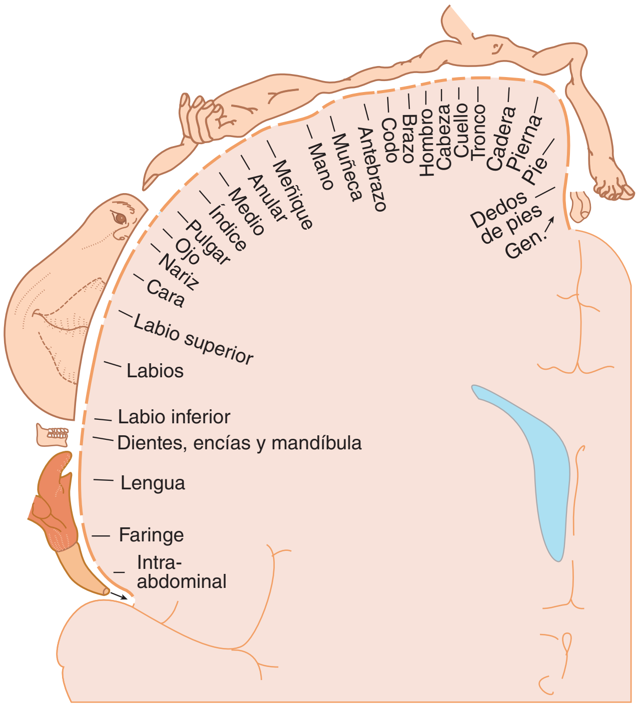


FIGURA 11-4 Homúnculo sensitivo dibujado sobre un corte coronal a través del giro poscentral. Gen., genitales. (Reproducida con autorización de Penfield W, Rasmussen G: *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, 1950.)

Los estudios del área receptora sensitiva subrayan la naturaleza tan discreta de la ubicación punto por punto de las regiones periféricas en la corteza y aportan más evidencia sobre la validez general de la ley de energías nerviosas específicas (cap. 8). La estimulación de las diversas partes del giro poscentral da lugar a sensaciones proyectadas a las partes apropiadas del cuerpo. Las sensaciones generadas casi siempre son entumecimiento, hormigueo o una sensación de movimiento, pero con los electrodos lo bastante finos ha sido posible producir sensaciones relativamente puras de contacto, calor y frío. Las células del giro poscentral se organizan en columnas verticales, como las células de la corteza visual. Las células de una columna determinada se activan por aferentes de una parte determinada del cuerpo, y todas responden a la misma modalidad sensitiva.

El área sensitiva somática II se encuentra en la pared superior de la cisura de Silvio, aquella que separa el lóbulo temporal del frontal y del parietal. La cabeza está representada en la parte inferior del giro poscentral y los pies en la parte inferior de la cisura de Silvio. La representación de las partes del cuerpo no es tan completa ni detallada como en el giro poscentral.

El conocimiento consciente de las posiciones de las diversas partes del cuerpo en el espacio depende en parte de impulsos de órganos sensitivos en y alrededor de las articulaciones. Los órganos implicados son terminaciones dispersas de adaptación lenta, estructuras que se parecen a los órganos tendinosos de Golgi y, tal vez, los corpúsculos de Pacini en la membrana sinovial y los ligamentos. Los impulsos de estos órganos, los receptores para contacto en la piel y otros tejidos, y los husos musculares se sintetizan en la corteza en una imagen consciente de la posición del cuerpo en el espacio. Los estudios con microelectrodos indican que muchas de las neuronas de la corteza sensitiva responden a movimientos particulares, no sólo al tacto o la posición estática.

HAZ ESPINOTALÁMICO VENTROLATERAL

Las fibras de los nociceptores y los termorreceptores establecen sinapsis en las neuronas del asta dorsal (fig. 11-1). Las fibras Aδ terminan sobre todo en las neuronas de las láminas I y V, mientras que las fibras C de la raíz dorsal finalizan en las neuronas de las láminas I y II. El transmisor sináptico secretado por las fibras aferentes que transmiten el dolor leve rápido es el **glutamato**, y el neurotransmisor implicado en la transmisión del dolor intenso lento es la **sustancia P**.

Los axones de estas neuronas cruzan la línea media y ascienden en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal, donde forman el **haz espinotalámico ventrolateral** (fig. 11-2). Las fibras en este haz establecen sinapsis en el núcleo ventral posterior lateral. Otras neuronas del asta dorsal que reciben información nociceptiva constituyen sinapsis en la formación reticular del tallo encefálico (**vía espinorreticular**) y luego se proyectan al núcleo centrolateral del tálamo.

Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) e imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) en seres humanos normales, indican que el dolor activa áreas sensitivas somáticas corticales I y II, así como el giro del cíngulo en el lado contrario al estímulo. Además, se activan la corteza mediofrontal, la corteza insular y el cerebelo. Estos recursos tecnológicos fueron importantes para distinguir dos componentes de las vías del dolor. Desde los núcleos ventrales posteriores laterales del tálamo, las fibras se proyectan a las áreas sensitivas somáticas I y II. Ésta es la vía para la propiedad **discriminadora** del dolor y también se llama **haz espinotalámico**. En contraste, la vía que incluye sinapsis en la formación reticular del tallo encefálico y el núcleo talámico centrolateral se proyecta al lóbulo frontal, el sistema límbico y la ínsula. Estas vías median el componente **motivacional-afectivo** del dolor y se llama **haz paleoespinotalámico**.

En el sistema nervioso central (SNC), la sensación visceral viaja por las mismas vías que la sensación somática en los haces espinotalámicos y las radiaciones talámicas; las regiones corticales receptoras de la sensibilidad visceral se hallan entremezcladas con las áreas receptoras somáticas.

PLASTICIDAD CORTICAL

Ahora está claro que las conexiones neuronales antes descritas no son innatas ni inmutables, sino que pueden cambiar con relativa rapidez por la experiencia para expresar el uso del área representada. En el recuadro clínico 11-1, se describen los cambios notables en la organización cortical y talámica que surgen como respuesta a la amputación de una extremidad y dan lugar al fenómeno del **dolor en extremidad fantasma**.

Muchos estudios en animales señalan hacia una reorganización drástica de las estructuras corticales. Si se amputa un dedo a un mono, la representación cortical de los dedos vecinos se amplía hacia el área cortical que ocupaba antes la representación del dedo amputado. Por el contrario, el mapa somatosensitivo del dedo se desplaza a la corteza circundante. La desaferentación extensa y prolongada de las extremidades origina cambios aún más marcados en la representación somatosensitiva en la corteza con el área cortical que corresponde al contacto en la cara, por ejemplo. La explicación de estos desplazamientos parece ser que las conexiones corticales de las unidades sensitivas con la corteza tienen abundantes convergencias y divergencias, y las conexiones pueden volverse débiles con el desuso y fuertes con el uso.

La plasticidad de este tipo ocurre no sólo con la información de receptores cutáneos, también lo hace con la de otros sistemas sensitivos. Por ejemplo, en gatos con pequeñas lesiones en la retina, el área cortical para el punto ciego empieza a responder a la luz que incide en otras partes de la retina. El desarrollo de un patrón adulto de proyecciones retinianas a la corteza visual es otro ejemplo de esta plasticidad. En un nivel más extremo, la derivación experimental de la información visual a la corteza auditiva durante el desarrollo crea campos receptivos visuales en el sistema auditivo.

Asimismo, la exploración con tomografía por emisión de positrones en seres humanos fundamenta los cambios plásticos, a veces de una modalidad sensitiva a otra. Por ejemplo, los estímulos táctiles y auditivos incrementan la actividad metabólica de la corteza visual en individuos ciegos. Por el contrario, las personas sordas reaccionan con más rapidez y exactitud que los sujetos normales a estímulos móviles en la periferia visual. La plasticidad también se encuentra en la corteza motora. Estos datos ilustran la maleabilidad del cerebro y su habilidad para adaptarse.

RECUADRO CLÍNICO 11-1

Dolor de extremidad fantasma

En 1552, Ambrosio Paré, cirujano militar, escribió "…mucho después de la amputación, los pacientes dicen que aún sienten dolor en la parte amputada. Se quejan mucho de esto, un asunto que maravilla y casi increíble para las personas que no lo han experimentado". Es probable que ésta sea la primera descripción del **dolor en extremidad fantasma**. Entre 50 y 80% de los amputados experimentan sensaciones fantasma, casi siempre dolor, en la región de la extremidad amputada. Las sensaciones fantasma también pueden ocurrir después de extirpación de partes del organismo distintas a extremidades, como luego de la amputación mamaria, extracción dental (**dolor dental fantasma**) o extirpación de un ojo (**síndrome del ojo fantasma**). Se han propuesto muchas teorías para explicar este fenómeno. La teoría actual se basa en la evidencia de que el cerebro puede reorganizarse si se elimina información sensitiva. El **núcleo ventral posterior del tálamo** es un ejemplo de sitios donde esto puede ocurrir. En pacientes a quienes se amputó una pierna, los registros de neuronas individuales muestran que la región talámica que alguna vez recibió información de la extremidad inferior y el pie, hoy responde a la estimulación del muñón (muslo). Otros demostraron una reorganización del mapeo en la corteza somatosensitiva. Por ejemplo, en algunos individuos a los que se amputó un brazo, la fricción de distintas partes de la cara puede originar la sensación de ser tocado en el área de la extremidad faltante. Ya se demostró que la estimulación de la médula espinal es un tratamiento eficaz para el dolor fantasma. Se pasa corriente eléctrica por un electrodo que se sitúa cerca de la médula espinal para estimular las vías espinales. Esto interfiere con los impulsos que suben al cerebro y reduce el dolor que se siente en la extremidad fantasma. En lugar de eso, los amputados perciben una sensación de hormigueo en el miembro fantasma.

EFECTOS DE LAS LESIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La ablación del área sensitiva somática I en animales causa deficiencias en el sentido de posición y en la posibilidad de discriminar tamaños y formas. La destrucción del área sensitiva somática II produce deficiencias en el aprendizaje basado en la discriminación táctil. La ablación de SI causa deficiencias en el procesamiento sensitivo en SII, pero la eliminación del área sensitiva somática II no tiene un efecto importante en el procesamiento en el área sensitiva somática I. Por tanto, parece claro que SI y SII procesan información en serie y no en paralelo, y que esta última realiza una elaboración adicional de los datos sensitivos. El área sensitiva somática I también se proyecta en la corteza parietal posterior (fig. 11-3), y las lesiones en esta región de asociación generan alteraciones complejas en la orientación espacial en el lado contrario del cuerpo.

En animales de experimentación y en seres humanos, las lesiones corticales no abolen la sensación somática. La propiocepción y el contacto fino corresponden a las modalidades más afectadas por las lesiones corticales. La sensibilidad a la temperatura se afecta menos, y la sensibilidad al dolor sólo se altera un poco.

RECUADRO CLÍNICO 11-2

Síndrome de Brown-Séquard

La hemisección funcional de la médula espinal genera un cuadro clínico característico y fácil de reconocer que manifiesta el daño en las vías sensitivas ascendentes (vía de la columna dorsal, haz espinotalámico ventrolateral) y motoras descendentes (haz corticoespinal) que se llama síndrome de Brown-Séquard. La lesión al fascículo grácil o al fascículo cuneiforme induce pérdida ipsolateral del contacto discriminador, vibración y propiocepción distal al nivel de la lesión. La pérdida del haz espinotalámico origina pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura a partir de uno o dos segmentos debajo de la lesión. El daño del haz espinotalámico produce debilidad y espasticidad en algunos grupos musculares del mismo lado del cuerpo. Aunque la hemisección precisa es inusual, el síndrome es bastante frecuente porque puede ser resultado de un tumor medular, traumatismo, enfermedad degenerativa del disco e isquemia.

Sólo las lesiones muy extensas interrumpen por completo la sensibilidad táctil. Cuando se destruyen las columnas dorsales, disminuyen la sensibilidad a la vibración y la propiocepción, el umbral al tacto se eleva y se reduce el número de áreas sensibles al contacto en la piel. También se observa aumento en el umbral al tacto y descenso en el número de puntos táctiles en la piel después de interrumpir el haz espinotalámico, pero la deficiencia táctil es ligera, y la localización del contacto permanece normal. La información transmitida en el sistema del lemnisco participa en la localización detallada, la forma espacial y el patrón temporal de los estímulos táctiles. Por otro lado, la información que viaja en los haces espinotalámicos corresponde a las sensaciones táctiles gruesas poco localizadas. En el recuadro clínico 11-2, se describen los cambios característicos en las funciones sensitivas (y motoras) que surgen como respuesta a la hemisección espinal.

La información propioceptiva se transmite por la médula espinal en las columnas dorsales. Gran parte de la información llega al cerebelo, pero una porción pasa por el lemnisco medial y las radiaciones talámicas a la corteza. Las enfermedades de las columnas dorsales producen ataxia a causa de la interrupción de las señales propioceptivas al cerebelo.

REGULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR

ANALGESIA INDUCIDA POR EL ESTRÉS

Es bien sabido que los soldados heridos al calor de la batalla a menudo no sienten dolor hasta que la batalla termina (**analgesia inducida por estrés**). Muchas personas saben por experiencia personal que el contacto o la sacudida de un área lesionada disminuye el dolor de dicha lesión. La estimulación con un vibrador eléctrico en el sitio doloroso también brinda algún alivio. Este último quizá sea resultado de la inhibición de las vías del dolor en la compuerta del asta dorsal por estimulación de las aferentes de contacto-presión de diámetro grande. La figura 11-1 muestra que las colaterales de estas fibras aferentes mielinizadas establecen sinapsis en el asta dorsal. Estas colaterales pueden modificar la información de las terminaciones aferentes nociceptivas que también hacen sinapsis en el asta dorsal. Esto se conoce como **hipótesis del control de compuerta**.

Es probable que el mismo mecanismo sea el que explique la eficacia de los contrairritantes. La estimulación de la piel sobre un área de inflamación visceral genera algún alivio del dolor por enfermedad visceral. La antigua cataplasma de mostaza actúa por este principio.

Los procedimientos quirúrgicos realizados para aliviar el dolor incluyen corte del nervio del sitio de lesión, o **cordotomía ventrolateral**, en el que los haces espinotalámicos se seccionan con cuidado. Sin embargo, los efectos de estos procedimientos son transitorios en el mejor de los casos, si ya se estableció una derivación en la periferia por vías simpáticas u otra reorganización de las vías centrales.

MORFINA Y ENCEFALINAS

A menudo el dolor puede tratarse con la administración de analgésicos a dosis adecuadas, aunque no siempre es así. El más útil de estos agentes es la morfina, la cual alcanza una eficacia particular cuando se proporciona por vía intratecal. Los receptores que se unen con la morfina y las propias morfinas del cuerpo, los péptidos opioides, se encuentran en el mesencéfalo, el tallo encefálico y la médula espinal.

Se conocen al menos tres sitios no excluyentes entre sí en los que pueden actuar los opioides para producir analgesia: en la periferia, en el sitio de lesión; en el asta dorsal, donde las fibras nociceptivas hacen sinapsis con las células del ganglio de la raíz dorsal, y en sitios más rostrales en el tallo encefálico. En la figura 11-5, se muestran varios modelos de acción de los opiáceos para disminuir la transmisión en las vías del dolor. Los receptores opioides se elaboran en las células del ganglio de la raíz dorsal y migran en sentido periférico y central sobre sus fibras nerviosas. En la periferia, la inflamación induce la creación de péptidos opioides en las células inmunitarias y se presume que éstos actúen en los receptores de las fibras nerviosas aferentes para reducir el dolor que, de otra manera, se sentiría. Los receptores opioides en la región del asta dorsal quizás actúen en sitios presinápticos para disminuir la liberación de sustancia P, aunque no se han identificado terminaciones nerviosas presinápticas. Por último, las inyecciones de morfina en la materia gris, alrededor del acueducto en el mesencéfalo, alivian el dolor por activación de las vías descendentes que inhiben la transmisión aferente primaria en el asta dorsal. Hay evidencia de que esta activación ocurre a través de proyecciones desde la materia gris alrededor del acueducto hasta el cercano núcleo mayor del rafe y que la inhibición está mediada por fibras serotoninérgicas descendentes que salen de este núcleo.

El uso a largo plazo de morfina para aliviar el dolor induce la resistencia al fármaco; por ello, los pacientes requieren dosis cada vez mayores para aliviar el dolor. Esta **tolerancia adquirida** es diferente de la **adicción**, la cual se refiere al deseo intenso psicológico. La adicción psicológica rara vez ocurre cuando se usa morfina para tratar el dolor crónico, siempre que el paciente no tenga antecedente de toxicomanías. En el recuadro clínico 11-3, se describen los mecanismos involucrados en la motivación y la adicción.

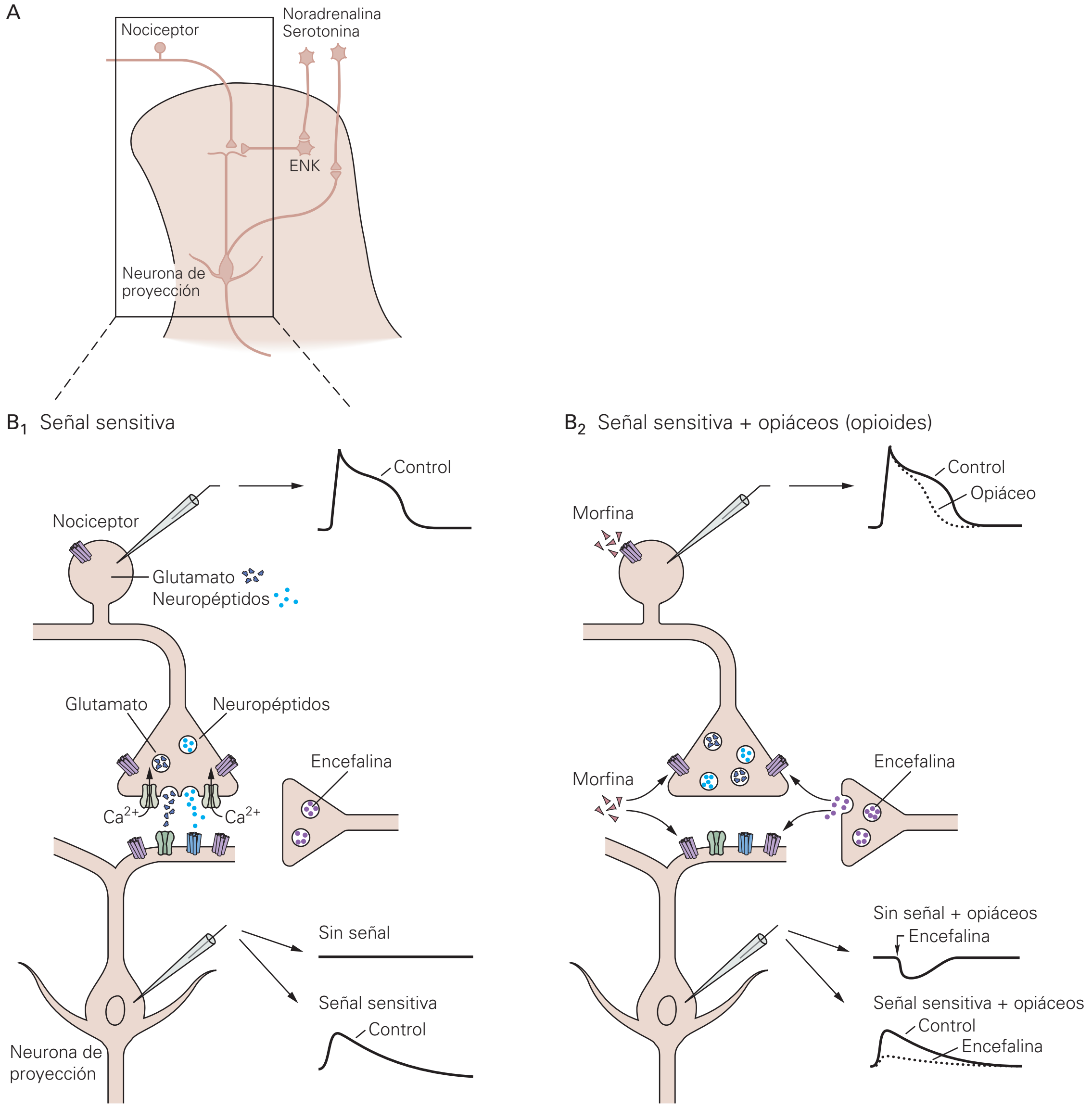

A
Nociceptor
Noradrenalina
Serotonina
ENK
Neurona de proyección
B_1 Señal sensitiva
Control
Nociceptor
Glutamato
Neuropéptidos
Glutamato
Neuropéptidos
Encefalina
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Sin señal
Señal sensitiva
Control
Neurona de proyección
B_2 Señal sensitiva + opiáceos (opioides)
Control
Opiáceo
Morfina
Morfina
Encefalina
Sin señal + opiáceos
Encefalina
Señal sensitiva + opiáceos
Control
Encefalina

FIGURA 11-5 Las interneuronas de circuito local en el asta dorsal superficial de la médula espinal integran las vías descendentes y aferentes. A) Posibles interacciones de las fibras aferentes nociceptivas, las interneuronas y las fibras descendentes en el asta dorsal. Las fibras nociceptivas terminan en las neuronas de segundo orden de la proyección espinotalámica. Las interneuronas que contienen encefalina (ENK) tienen acciones inhibidoras presináptica y postsináptica. Las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del tallo encefálico activan interneuronas opioides y suprimen la acción de las neuronas de la proyección espinotalámica. **B_1)** La activación de los nociceptores libera glutamato y neuropéptidos de las terminaciones sensitivas, lo cual despolariza y activa las neuronas de proyección. **B_2)** Los opiáceos disminuyen la entrada de iones calcio (Ca^{2+}), lo cual reduce la duración de los potenciales de acción del nociceptor y disminuye la liberación del transmisor. Además, los opiáceos hiperpolarizan la membrana de las neuronas del asta dorsal, lo cual activa la conductancia de iones potasio (K^+) y reduce la amplitud del potencial postsináptico excitador generado por la estimulación de nociceptores. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

A pesar del estudio intensivo, se sabe relativamente poco sobre los mecanismos cerebrales que causan tolerancia y dependencia. Sin embargo, es posible separarlas una de otra. La ausencia de **arrestina-2β** bloquea la tolerancia, pero no tiene efecto en la dependencia. La arrestina-2β es miembro de una familia de proteínas que inhibe las proteínas G heterotriméricas mediante su fosforilación.

La acupuntura en un punto distante al sitio de dolor tal vez actúe mediante la liberación de endorfinas. Parece que la acupuntura en el sitio del dolor se desempeña sobre todo de la misma manera que el contacto o la agitación (mecanismo de control de compuerta). Al parecer, un componente de la analgesia inducida por estrés está mediado por opioides endógenos, ya que en los animales de experimentación se evitan ciertas modalidades de analgesia inducida por estrés con naloxona, un antagonista de la morfina. Sin embargo, otras formas no se afectan, por lo cual también participan otros componentes.

ACETILCOLINA

La epibatidina, un agonista colinérgico aislado por primera vez de la piel de una rana, es un poderoso analgésico no opioide y ya

RECUADRO CLÍNICO 11-3

Motivación y adicción

Se cree que las neuronas del prosencéfalo en el **área tegmentaria ventral** y el **núcleo accumbens** participan en comportamientos motivados, como recompensa, risa, placer, adicción y temor. Estas áreas se conocen como el **centro de recompensa** del cerebro o **centro de placer**. La **adicción**, definida como el uso compulsivo repetido de una sustancia a pesar de consecuencias adversas para la salud, puede presentarse por diversos fármacos. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 76 millones de personas en todo el mundo sufren por dipsomanía y más de 15 millones por toxicomanía. No es sorprendente que la adicción a alcohol y fármacos se relacione con el sistema de recompensas. También participan las **neuronas dopaminérgicas mesocorticales** que se proyectan del mesencéfalo al **núcleo accumbens** y la corteza frontal. Las sustancias adictivas más estudiadas comprenden opiáceos, como la morfina y la heroína, la cocaína, la anfetamina, el alcohol etílico, los canabinoides de la marihuana y la nicotina. Estos fármacos afectan el cerebro de distintas maneras, pero todas éstas tienen en común el hecho de que aumentan la cantidad de dopamina disponible para actuar en los **receptores D_3** en el núcleo accumbens. Por tanto, estimulan de modo agudo el sistema de recompensa del cerebro. Por otro lado, la adicción crónica implica la aparición de **tolerancia**; o sea, la necesidad de cantidades cada vez mayores de una sustancia para generar un efecto. Además, la abstinencia ocasiona síntomas psicológicos y físicos. Las inyecciones de antagonistas noradrenérgicos β o agonistas noradrenérgicos α_2 en el núcleo del lecho de la estría terminal reducen los síntomas de la **abstinencia** opioide, al igual que las lesiones bilaterales de las fibras noradrenérgicas tegmentarias laterales. Una de las características de la adicción es la tendencia de los adictos a recaer después del tratamiento. Por ejemplo, la incidencia de recurrencia entre los adictos a los opiáceos en el primer año es cercana a 80%. La recurrencia a menudo ocurre por exposición a imágenes, sonidos y situaciones que se relacionaban antes con el uso de la sustancia. Una observación interesante que puede ser relevante en este aspecto es que una cantidad tan pequeña como una dosis de un fármaco adictivo facilita la liberación de neurotransmisores excitadores en áreas del cerebro concernientes a la memoria. La corteza frontal medial, el hipocampo y la amígdala participan en la memoria, y todas se proyectan al núcleo accumbens por vías glutaminérgicas excitadoras.

se crearon congéneres sintéticos aún más potentes de este compuesto. Sus efectos se eliminan con bloqueadores colinérgicos y todavía no hay evidencia de que sean adictivos. Por el contrario, el efecto analgésico de la nicotina se reduce en ratones que carecen de las subunidades α^4 y β^2 del receptor colinérgico para nicotina. Estas observaciones dejan en claro que hay un mecanismo colinérgico nicotínico implicado en la regulación del dolor, aunque todavía no se conoce su función exacta.

CANABINOIDES

Los canabinoides anandamida y palmitoiletanolamida (PEA) son productos endógenos que se unen con los receptores CB_1 y CB_2, respectivamente. Se tienen pruebas del efecto analgésico de la anandamida, y existen neuronas que contienen esta sustancia en la materia gris alrededor del acueducto y otras áreas participantes en el dolor. Cuando se utiliza palmitoiletanolamida, ésta actúa en la periferia para aumentar los efectos analgésicos de anandamida.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El contacto discriminador, la propiocepción y las sensaciones vibratorias se relevan mediante la vía de la columna dorsal (lemnisco medio) hacia el área sensitiva somática I. Las sensaciones de dolor y temperatura están mediadas por el haz espinotalámico lateral hacia dicha área.
- Las vías ascendentes que median la sensibilidad se encuentran organizadas de manera somatotópica desde la médula espinal al área sensitiva somática I.
- Las vías descendentes desde la materia gris mesencefálica alrededor del acueducto inhiben la transmisión en las vías nociceptivas. Esta vía descendente incluye una sinapsis en la parte ventromedial del bulbo raquídeo (núcleo del rafe) y la liberación de opiáceos endógenos.
- La morfina es un agente antinociceptivo eficaz que se une con los receptores para opiáceos endógenos en el mesencéfalo, el tallo encefálico y la médula espinal.
- Anandamida es un canabinoide endógeno que se une con los receptores CB_1 y tiene acción central como analgésico.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Se realiza cordotomía ventrolateral que alivia el dolor en la extremidad inferior derecha. Este procedimiento es útil porque interrumpe
   A) la columna dorsal izquierda
   B) el haz espinotalámico ventral izquierdo
   C) el haz espinotalámico lateral derecho
   D) el haz espinotalámico lateral izquierdo
   E) el haz corticoespinal derecho

2. ¿Cuál de los siguientes *no* tiene efecto analgésico?
   A) morfina
   B) antagonistas colinérgicos
   C) antagonistas adrenérgicos
   D) antagonistas de la sustancia P
   E) anandamida

3. Un varón de 40 años de edad pierde la mano derecha en un accidente de granja. Cuatro años más tarde, presenta episodios de dolor intenso en la mano faltante (dolor en extremidad fantasma). Podría esperarse que el estudio detallado de su corteza cerebral por tomografía por emisión de positrones muestre
   A) expansión del área de la mano derecha en el área somática sensitiva I (SI) derecha
   B) expansión del área de la mano derecha en el área somática sensitiva I izquierda
   C) un punto sin actividad metabólica donde debiera estar el área de la mano en el área somática sensitiva I izquierda
   D) proyección de las fibras de las áreas sensitivas vecinas hacia el área de la mano derecha del área somática sensitiva I derecha
   E) proyección de las fibras de áreas sensitivas vecinas hacia el área de la mano derecha del área somática sensitiva I izquierda

4. Una mujer de 50 años de edad es objeto de una exploración neurológica que indica pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura, sensibilidad vibratoria y propiocepción en ambas piernas. Estos síntomas podrían explicarse por
   A) un tumor en la vía del lemnisco medio en la médula espinal sacra
   B) neuropatía periférica
   C) un tumor grande en el asta dorsal sacra
   D) un tumor grande que afecte los giros paracentrales posteriores
   E) un tumor grande en los núcleos talámicos posterolateral y posteromedial ventrales

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Baron R, Maier C: Phantom limb pain: Are cutaneous nociceptors and spinothalamic neurons involved in the signaling and maintenance of spontaneous and touch-evoked pain? A case report. Pain 1995;60:223.

Blumenfeld H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sinauer Associates, 2002.

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

Herman J: Phantom limb: From medical knowledge to folk wisdom and back. Ann Int Med 1998;128:76.

Hopkins K: Show me where it hurts: Tracing the pathways of pain. J NIH Res 1997;9:37.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Melzack R: The tragedy of needless pain. Sci Am 1991;262:27.

Penfield W, Rasmussen T: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. Macmillan, 1950.

Willis WD: The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. Brain Res Rev 2007;55:297.

CAPÍTULO

12

Vista

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las diversas partes del ojo y enumerar las funciones de cada una.
- Dibujar los trayectos nerviosos que transmiten la información visual desde los conos y los bastones hasta la corteza visual.
- Explicar cómo los rayos luminosos del ambiente son llevados hasta un foco en la retina y la función de la acomodación en este proceso.
- Definir los términos hipermetropía, miopía, astigmatismo, presbicia y estrabismo.
- Describir las respuestas eléctricas producidas por los conos y los bastones, y explicar cómo se generan.
- Describir las respuestas eléctricas y la función de las células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares.
- Caracterizar las respuestas de las células en la corteza visual y la organización funcional de los trayectos dorsal y ventral hacia la corteza parietal.
- Definir y explicar la adaptación a la oscuridad y la agudeza visual.
- Describir los trayectos nerviosos que participan en la visión cromática.
- Enumerar los cuatro tipos de movimientos oculares y la función de cada uno.

INTRODUCCIÓN

Los ojos son órganos complejos de los sentidos que evolucionaron a partir de manchas primitivas y fotosensibles situadas en la superficie de los invertebrados. Dentro de su cubierta protectora, cada ojo posee una capa de receptores, un sistema de lentes que dirigen la luz en estos receptores y un sistema de nervios y conductos de impulsos que van desde los receptores hasta el cerebro. En este capítulo, se describe cómo estos componentes operan para formar las imágenes visuales conscientes.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En la figura 12-1, se muestran las principales estructuras del ojo. La capa protectora externa del globo ocular, llamada **esclerótica**, se modifica en su porción anterior para formar la **córnea** transparente, a través de la cual el rayo luminoso penetra en el ojo. Dentro de la esclerótica se encuentra la **coroides**, capa que contiene numerosos vasos sanguíneos que nutren a las estructuras del globo ocular. La **retina** reviste los dos tercios posteriores de la coroides y es el tejido nervioso que contiene las células receptoras.

El **cristalino** es una estructura transparente sostenida por el **ligamento suspensor del cristalino** (**zónula**). La zónula se adhiere a la porción anterior gruesa de la coroides, llamada **cuerpo ciliar**. Este último contiene fibras musculares circulares y longitudinales que se adhieren cerca de la unión corneoesclerótica. Por delante del cristalino, se encuentra el **iris** pigmentado y opaco, el cual corresponde a la porción del ojo que tiene color. El iris

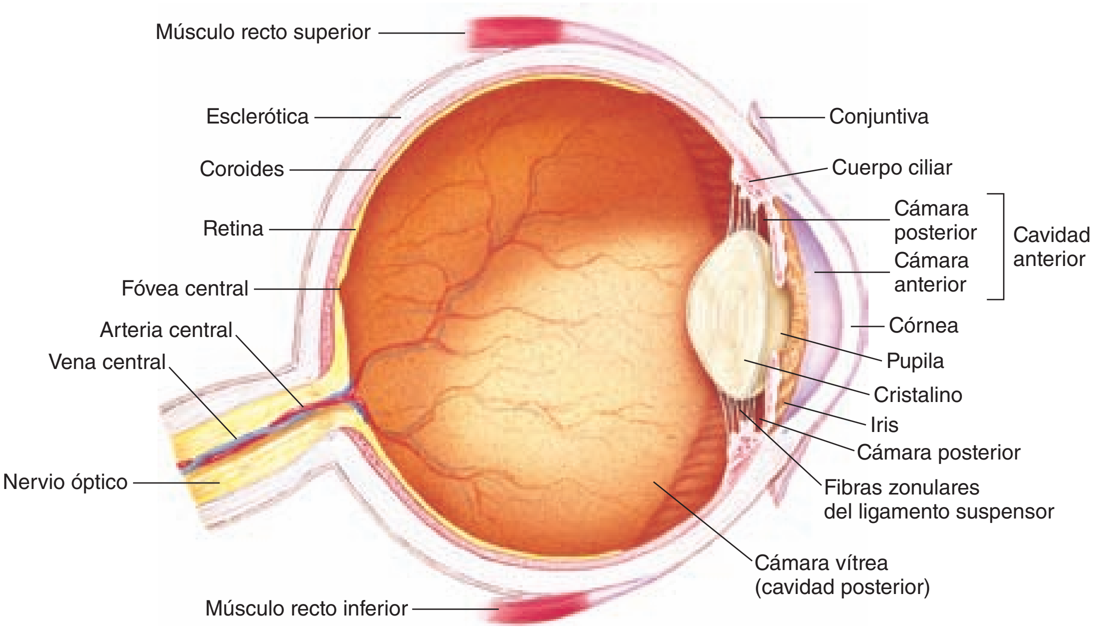


FIGURA 12-1 Anatomía interna del ojo. (Tomada de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

contiene fibras musculares circulares que contraen a la **pupila** y fibras radiales que la dilatan. Las variaciones en el diámetro pupilar permiten modificar hasta cinco veces la cantidad de luz que llega a la retina.

El espacio entre el cristalino y la retina está ocupado principalmente por un material gelatinoso transparente llamado **humor vítreo**. El **humor acuoso** es un líquido transparente que nutre a la córnea y el cristalino; aquél es producido en el cuerpo ciliar por difusión y transporte activo desde el plasma. Circula a través de la pupila y llena la cámara anterior del ojo. Normalmente es reabsorbido por una red de trabéculas hasta el **conducto de Schlemm**, conducto venoso que yace en la unión del iris con la córnea (ángulo de la cámara anterior). La obstrucción de esta salida eleva la presión intraocular (recuadro clínico 12-1).

RETINA

La retina se extiende en sentido anterior hasta casi llegar al cuerpo ciliar. Consta de 10 capas y contiene a los **bastones** y los **conos**, los cuales son los receptores visuales, así como cuatro tipos de neuronas: **bipolares, ganglionares, horizontales** y **amacrinas** (fig. 12-2). Se conocen numerosos transmisores sinápticos distintos. Los conos y los bastones, ubicados a un lado de la coroides, establecen sinapsis con las células bipolares y estas últimas con las células ganglionares. Hay 12 tipos de células bipolares, según su morfología y función. Los axones de las células ganglionares convergen y abandonan el ojo como nervio óptico. Las células horizontales conectan a las células receptoras con otras células receptoras situadas en la capa plexiforme externa. Las células amacrinas conectan las células ganglionares entre sí en la capa plexiforme interna a través de prolongaciones de diversas longitudes y patrones. Se han descrito por lo menos 29 tipos de células amacrinas según sus enlaces. Las neuronas de la retina también se unen por medio de conexiones comunicantes y la permeabilidad de estas uniones es regulada.

La capa de receptores de la retina yace sobre el **epitelio pigmentado** próximo a la coroides, de manera que los rayos luminosos deben atravesar las capas de células ganglionares y bipolares para llegar a los conos y bastones. El epitelio pigmentado absorbe rayos luminosos, con lo cual se previene el reflejo de dichos rayos a través de la retina. Estos reflejos generarían una visión borrosa de las imágenes.

Los elementos nerviosos de la retina se vinculan mediante células de la glía llamadas **células de Müller**. Las prolongaciones de éstas forman una membrana interna en la superficie interna de la retina y una membrana externa en la capa de receptores.

El nervio óptico abandona el ojo, y los vasos retinianos lo penetran en un punto situado a 3 mm en sentido medial y ligeramente por arriba del polo posterior del globo ocular. Esta región es visible a través del oftalmoscopio y se le conoce como **papila óptica** (fig. 12-3). La papila carece de receptores visuales y, por tanto, es una **mancha ciega**.

Cerca del polo posterior del ojo existe una mancha amarillenta conocida como **mácula lútea**. Este punto indica la ubicación de

RECUADRO CLÍNICO 12-1

Glaucoma

La presión intraocular aumentada no causa **glaucoma**, el cual es una enfermedad degenerativa donde se pierden las células ganglionares de la retina. De hecho, muy pocos pacientes con este padecimiento tienen una presión intraocular normal (10 a 20 mmHg). Sin embargo, la hipertensión ocular empeora el glaucoma, y el objetivo del tratamiento es reducir la presión. Una causa de hipertensión ocular es la permeabilidad reducida a través de las trabéculas (**glaucoma de ángulo abierto**) y otra es el desplazamiento en sentido anterógrado del iris, con obliteración del ángulo (**glaucoma de ángulo cerrado**). El tratamiento del glaucoma consiste en la utilización de bloqueadores adrenérgicos β o inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales reducen la producción de humor acuoso, o bien, agonistas colinérgicos, que aumentan la eliminación de humor acuoso.

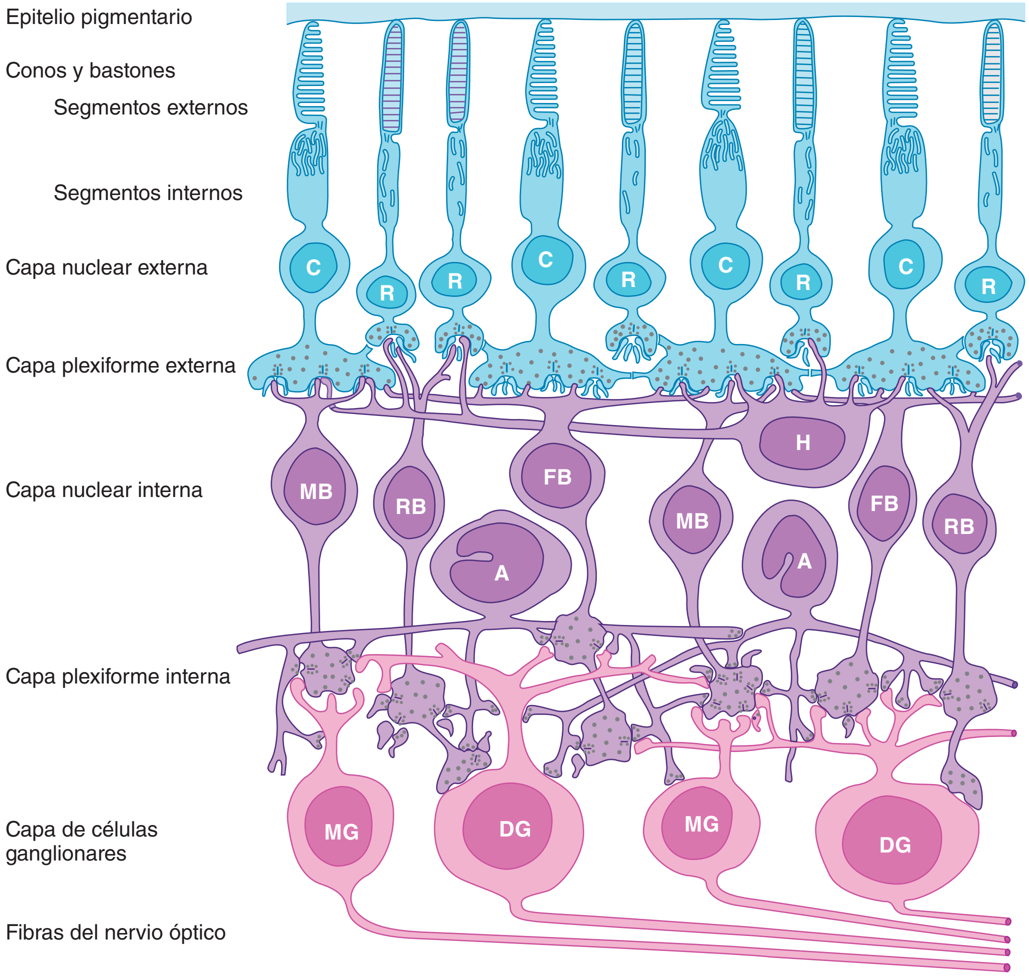

Epitelio pigmentario
Conos y bastones
Segmentos externos
Segmentos internos
Capa nuclear externa
Capa plexiforme externa
Capa nuclear interna
Capa plexiforme interna
Capa de células ganglionares
Fibras del nervio óptico
C
R
H
MB
RB
FB
A
MG
DG

FIGURA 12-2 **Componentes nerviosos del área de la retina que se encuentra por fuera de la fóvea.** C, cono; R, bastón; MB, RB y FB, células enanas, de bastones y células bipolares planas; DG y MG, células ganglionares difusas y enanas; H, células horizontales; A, células amacrinas. (Modificada de Dowling JE, Boycott BB: Organization of the primate retina: Electron microscopy. Proc R Soc Lond Ser B [Biol] 1966;166:80.)

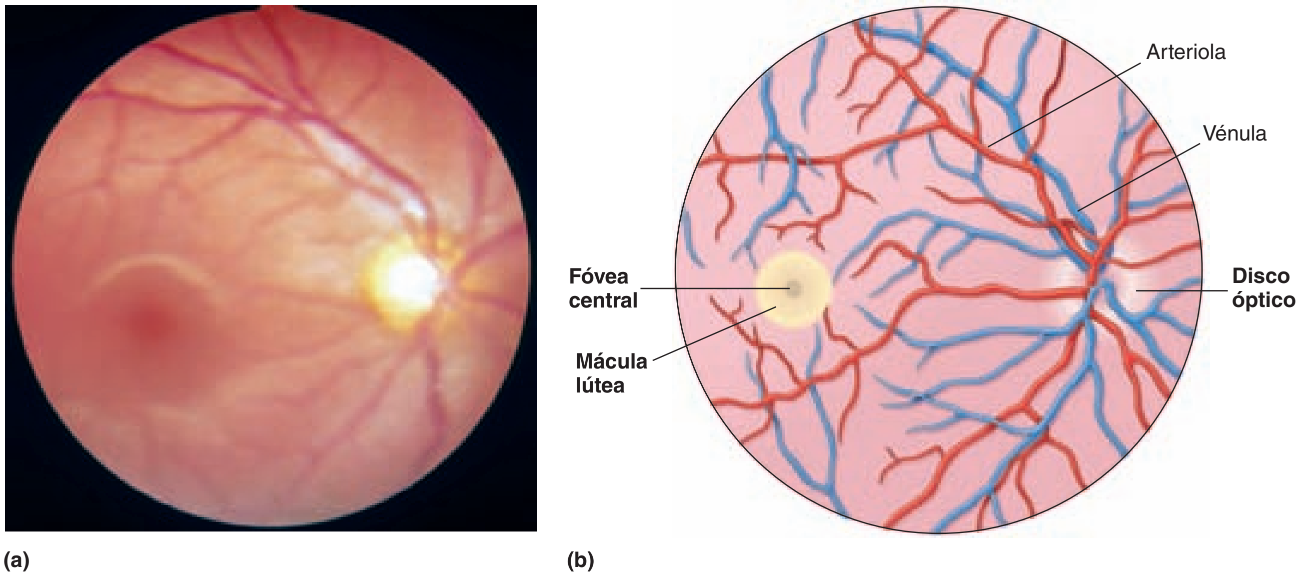

(a)
(b)
Arteriola
Vénula
Fóvea central
Mácula lútea
Disco óptico

FIGURA 12-3 **Retina en el ser humano sano a través del oftalmoscopio. (a)** Fotografía y **(b)** esquema del fondo de ojo (porción posterior del ojo). Las fibras nerviosas ópticas abandonan el globo ocular a nivel del disco óptico para formar el nervio óptico. Las arterias, las arteriolas y las venas de las capas superficiales de la retina cerca de la superficie vítrea se observan a través del oftalmoscopio. (Tomada de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

RECUADRO CLÍNICO 12-2

Agudeza visual

Ésta corresponde al grado al cual se perciben los detalles y los contornos de los objetos y casi siempre se define como la menor distancia de separación entre dos líneas, mientras se las percibe de manera individual. En clínica, la agudeza visual a menudo se mide utilizando las **gráficas con letras de Snellen** las cuales se observan a una distancia de 6 m (20 pies). El paciente lee en voz alta la línea más pequeña que distingue. Los resultados se expresan en forma de fracción. El numerador de la fracción es 20, que corresponde a la distancia a la que el individuo lee la gráfica. El denominador es la distancia mayor desde la gráfica a la que una persona sana puede leer la línea más pequeña. La agudeza visual normal es 20/20; un individuo con una agudeza visual de 20/15 tiene una vista mejor que la normal (sin ser miopía); y alguien con una agudeza visual de 20/100 tiene una vista deficiente. Las gráficas de Snellen están diseñadas de tal manera que la altura de las letras en la línea más pequeña que puede leer la persona sana a 6 m (20 pies) está delimitada en un ángulo visual de 5 min. Cada una de las líneas se encuentra separada por 1 min de arco. Por tanto, el mínimo separable en una persona sana corresponde a un ángulo visual de aproximadamente 1 min. La agudeza visual es un fenómeno complejo que recibe la influencia de gran variedad de factores, incluidos los ópticos (p. ej., el estado del mecanismo productor de imágenes en el ojo), factores retinianos (p. ej., la situación de los conos) y factores estimulantes (p. ej., iluminación, brillantez del estímulo, contraste entre el estímulo y el fondo, tiempo de exposición al estímulo).

la **fóvea central**, que es la porción acortada y carente de bastones de la retina que poseen los seres humanos y otros primates. En ella abundan los conos y cada uno de ellos establece sinapsis con una sola célula bipolar que, a su vez, hace sinapsis con una sola célula ganglionar, proporcionando una vía directa hasta el encéfalo. Contiene escasas células superpuestas y carece de vasos sanguíneos. Por ende, la fóvea es el punto donde la **agudeza visual** es mayor (recuadro clínico 12-2). Al fijar la vista en un objeto, normalmente los ojos se desplazan de manera que los rayos luminosos que provienen del objeto caen en la fóvea.

A través del oftalmoscopio se observan las arterias, las arteriolas y las venas situadas en las capas superficiales de la retina, cerca de su superficie vítrea. Éste corresponde a uno de los sitios del organismo donde se observan fácilmente las arteriolas; por ello, la exploración oftalmoscópica tiene gran utilidad en el diagnóstico y la valoración de la diabetes mellitus, la hipertensión y otras enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. Los vasos retinianos irrigan a las células bipolares y ganglionares, mientras los receptores se nutren principalmente a través del plexo capilar de la coroides. Tal es la razón por la que el desprendimiento de retina es tan nocivo para las células receptoras.

TRAYECTOS NERVIOSOS

Los axones de las células ganglionares viajan en dirección caudal al **nervio óptico** y la **vía óptica** para terminar en el **cuerpo geniculado lateral** en el tálamo (fig. 12-4). Las fibras de cada hemirretina nasal se entrecruzan en el **quiasma óptico**. En el cuerpo geniculado, las fibras de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman la **vía geniculocalcarina**. Este trayecto viaja al lóbulo occipital desde la corteza cerebral. Más adelante se describen las repercusiones de las lesiones en estos trayectos sobre la función visual.

La principal área receptora visual (**corteza visual primaria**, área de Brodmann 17; también conocida como V1) se ubica principalmente a los lados de la fisura calcarina (fig. 12-5). Más adelante se describe la organización de la corteza visual primaria.

Algunos axones de las células ganglionares viajan desde el núcleo geniculado lateral hasta la región pretectal del mesencéfalo y el colículo superior, donde forman conexiones que gobiernan los reflejos pupilares y los movimientos oculares. Asimismo, la corteza frontal participa en estos últimos, en especial refinándolos. Ambos **campos oculares frontales** en esta porción de la corteza intervienen al regular las sacudidas oculares, mientras que el área situada por delante de estos campos participa en la inclinación y la respuesta próxima. Las áreas frontales que tienen una función en la vista quizá se proyectan hacia el núcleo reticular del techo pontino y de allí hacia los demás núcleos del tallo cerebral, mencionados antes.

Otros axones viajan directamente desde el quiasma óptico hasta los núcleos supraquiasmáticos en el hipotálamo, donde forman conexiones que sincronizan diversos ritmos endocrinos y circadianos con el ciclo de luz y oscuridad.

Se han investigado las áreas del cerebro que se activan por estímulos visuales en monos y seres humanos por medio de tomografía con emisión de positrones (PET) y otras técnicas de imagen. La activación no sólo se produce en el lóbulo occipital, sino también en otras regiones de la corteza temporal inferior, la corteza parietal posteroinferior, porciones del lóbulo frontal y amígdalas. Las estructuras subcorticales que se activan además del cuerpo geniculado lateral son el colículo superior, el pulvinar, el núcleo caudado, el putamen y el claustro.

RECEPTORES

Cada cono y bastón se divide en un segmento externo, un segmento interno que comprende una región nuclear y una zona sináptica (fig. 12-6). Los segmentos externos son cilios modificados que constan de acumulaciones regulares de sáculos aplanados o discos formados por membranas. Estos sáculos y discos contienen los compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz, iniciando los potenciales de acción en los trayectos visuales. En los segmentos internos abundan las mitocondrias. Los bastones reciben su nombre por el aspecto de sus segmentos externos. Por lo general, los conos poseen segmentos internos más gruesos y segmentos externos cónicos, si bien su morfología varía según el sitio de la retina. En los conos, los sáculos están formados en los segmentos externos por invaginaciones de la membrana celular, pero en los bastones los discos se encuentran separados de la membrana celular.

Los segmentos externos de los bastones se renuevan de manera constante gracias a la formación de nuevos discos en el borde interno del segmento y a la fagocitosis que realizan las células del epitelio pigmentado de los discos antiguos en la punta externa.

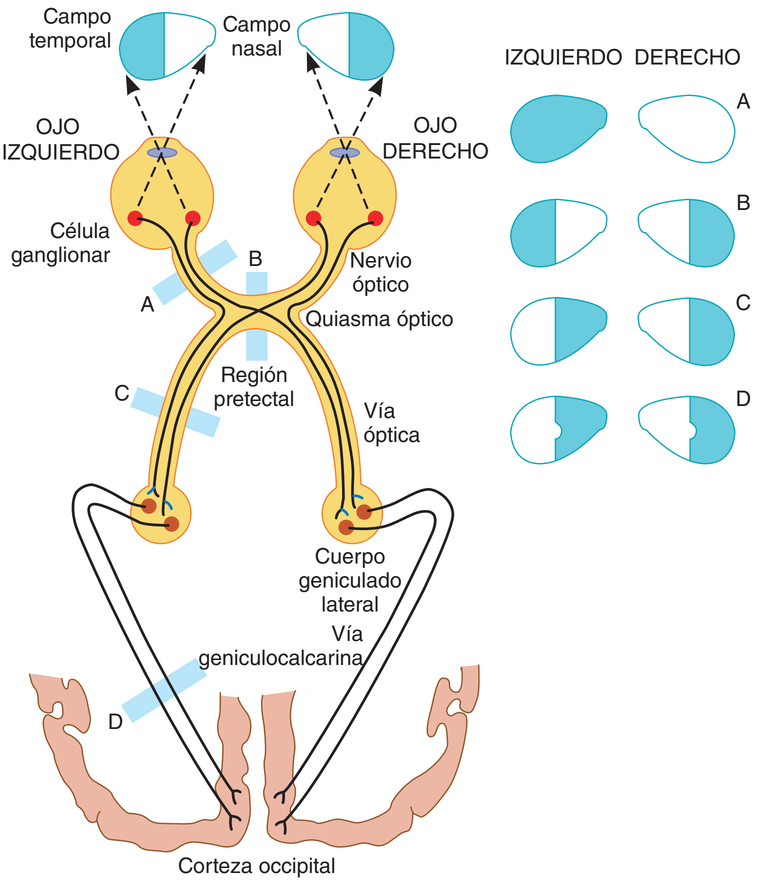

Campo temporal
Campo nasal
IZQUIERDO DERECHO
OJO IZQUIERDO
OJO DERECHO
Célula ganglionar
A
B
C
D
Nervio óptico
Quiasma óptico
Región pretectal
Vía óptica
Cuerpo geniculado lateral
Vía geniculocalcarina
Corteza occipital

FIGURA 12-4 **Vías visuales.** La sección de las vías en las ubicaciones señaladas por las letras, provoca las anomalías en los campos visuales que se muestran en los diagramas de la derecha. Las fibras de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan en el quiasma óptico, de manera que las fibras de las vías ópticas son aquéllas de la mitad temporal de una retina y de la mitad nasal de la otra. Una lesión que interrumpe un nervio óptico origina ceguera en ese ojo (A). Una lesión en una vía óptica causa ceguera en la mitad del campo visual (C) que se denomina hemianopsia (media ceguera) homónima (de la misma mitad de ambos campos visuales). Las lesiones del quiasma óptico destruyen fibras de ambas hemirretinas nasales, lo cual ocasiona una hemianopsia heterónima (lados opuestos de los campos visuales) (B). Algunas lesiones occipitales sortean las fibras de la mácula (como en D) por la separación que existe en el cerebro entre estas fibras y las demás que intervienen en la vista (fig. 12-5).

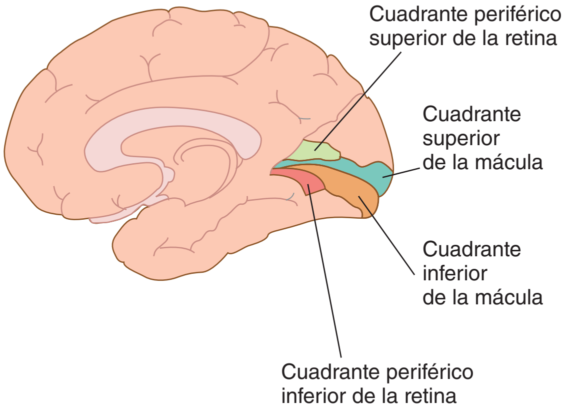

Cuadrante periférico superior de la retina
Cuadrante superior de la mácula
Cuadrante inferior de la mácula
Cuadrante periférico inferior de la retina

FIGURA 12-5 **Proyección medial del hemisferio cerebral derecho humano que muestra la proyección de la retina en la corteza visual primaria (área de Brodmann 17, también conocida como V1) en la corteza occipital alrededor de la fisura calcarina.** Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del ganglio geniculado lateral terminan en el labio superior de la fisura calcarina y las de la mitad lateral finalizan en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral donde se realiza el relevo de la visión macular, separa a las que realizan el relevo de la visión periférica y terminan en una zona más posterior en los labios de la fisura calcarina.

La renovación de los conos es un proceso más difuso que al parecer ocurre en varios puntos de los segmentos externos.

En las porciones de la retina fuera de la fóvea, predominan los bastones (fig. 12-7) y existe bastante convergencia. Las células bipolares planas (fig. 12-2) establecen contacto sináptico con diversos conos, y las células bipolares de los bastones hacen contacto sináptico con diversos bastones. Puesto que hay aproximadamente 6 millones de conos y 120 millones de bastones en cada ojo humano, pero sólo 1.2 millones de fibras nerviosas en cada nervio óptico, la convergencia total de los receptores a través de las células bipolares en las células ganglionares es de 105 a 1. Sin embargo, a partir de este punto existe divergencia. Los trayectos geniculocalcarinos poseen dos veces más fibras que los nervios ópticos y, en la corteza visual, el número de neuronas que intervienen en el sentido de la vista es 1 000 veces mayor que la cantidad de fibras que poseen los nervios ópticos.

PROTECCIÓN

El ojo se encuentra protegido por las paredes óseas de las órbitas. La córnea se mantiene húmeda y limpia gracias a las lágrimas que provienen de la **glándula lagrimal** en la porción superior

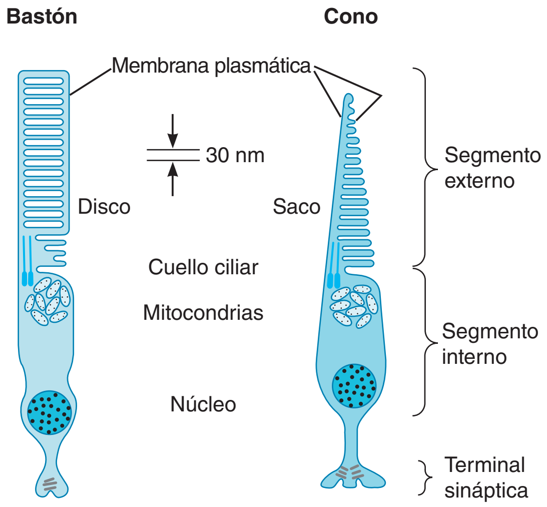


FIGURA 12-6 **Esquema de un bastón y un cono.** Cada bastón y cada cono se dividen en un segmento externo, un segmento interno con una región nuclear y una zona sináptica. Los sáculos y los discos del segmento externo contienen compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz para iniciar potenciales de acción en las vías visuales. (Reimpresa con autorización de Lamb TD: Electrical responses of photoreceptors. En: *Recent Advances in Physiology*. No. 10, Baker PF [editor]. Churchill Livingstone, 1984.)

de cada órbita, a través de la superficie del ojo, para desaguar a través del **conducto lagrimal** en la nariz. El parpadeo ayuda a conservar la córnea húmeda.

Una de las principales características del sistema visual es su potencial para funcionar en un espectro muy amplio de intensidades luminosas. Cuando una persona se traslada de un lugar oscuro a uno muy iluminado, la intensidad de la luz se incrementa 10 unidades log, esto es, un factor de 10 000 millones. Un factor que reduce las fluctuaciones de la intensidad es el diámetro pupilar; cuando disminuye de 8 a 2 mm, su área se reduce por un factor de 16 y la intensidad luminosa en la retina disminuye más de una unidad log.

Otro factor para reaccionar a las fluctuaciones en la intensidad, es la presencia de dos tipos de receptores. Los bastones son muy sensibles a la luz y constituyen los receptores para la visión nocturna (**visión escotópica**). El aparato visual escotópico es incapaz de resolver los detalles y los límites de los objetos o definir su color. Los conos tienen un umbral mucho más alto, pero el sistema de conos posee mayor agudeza y es el sistema encargado de la visión en la luz brillante (**visión fotópica**) y de la visión de color. El sistema nervioso central participa de dos maneras en el ojo: aportaciones de los bastones y aportaciones de los conos. La existencia de estos dos tipos de aportaciones, cada una funcionando al máximo en distintas circunstancias de iluminación, se denomina la **teoría de la duplicidad**.

FORMACIÓN DE IMÁGENES

El ojo convierte la energía del espectro visible en potenciales de acción en el nervio óptico. Las longitudes de onda de la luz visible varían de 397 a 723 nm. Las imágenes de los objetos en el ambiente se concentran en la retina. Los rayos luminosos que chocan con la retina generan potenciales en los conos y los bastones. Los impulsos iniciados en la retina son conducidos hasta la corteza cerebral, donde producen el sentido de la vista.

PRINCIPIOS DE ÓPTICA

Los rayos luminosos se inclinan cuando pasan de un medio con alguna densidad a otro con densidad distinta, a excepción de los casos en los que chocan perpendiculares a la interfase (fig. 12-8). La inclinación de los rayos luminosos se denomina **refracción**,

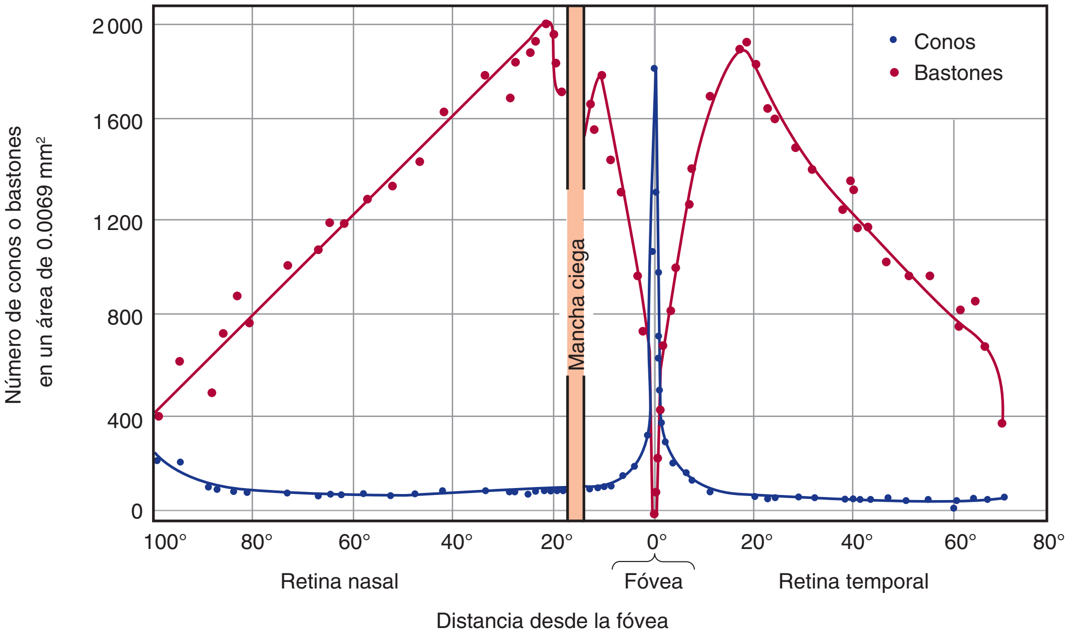


FIGURA 12-7 **Densidad de conos y bastones a lo largo del meridiano horizontal a través de la retina humana.** La gráfica de la agudeza visual relativa en las diversas áreas del ojo adaptado a la luz sería paralela a la curva de densidad de los conos; una gráfica similar de la agudeza relativa del ojo adaptado a la oscuridad sería paralela a la curva de densidad de los bastones.

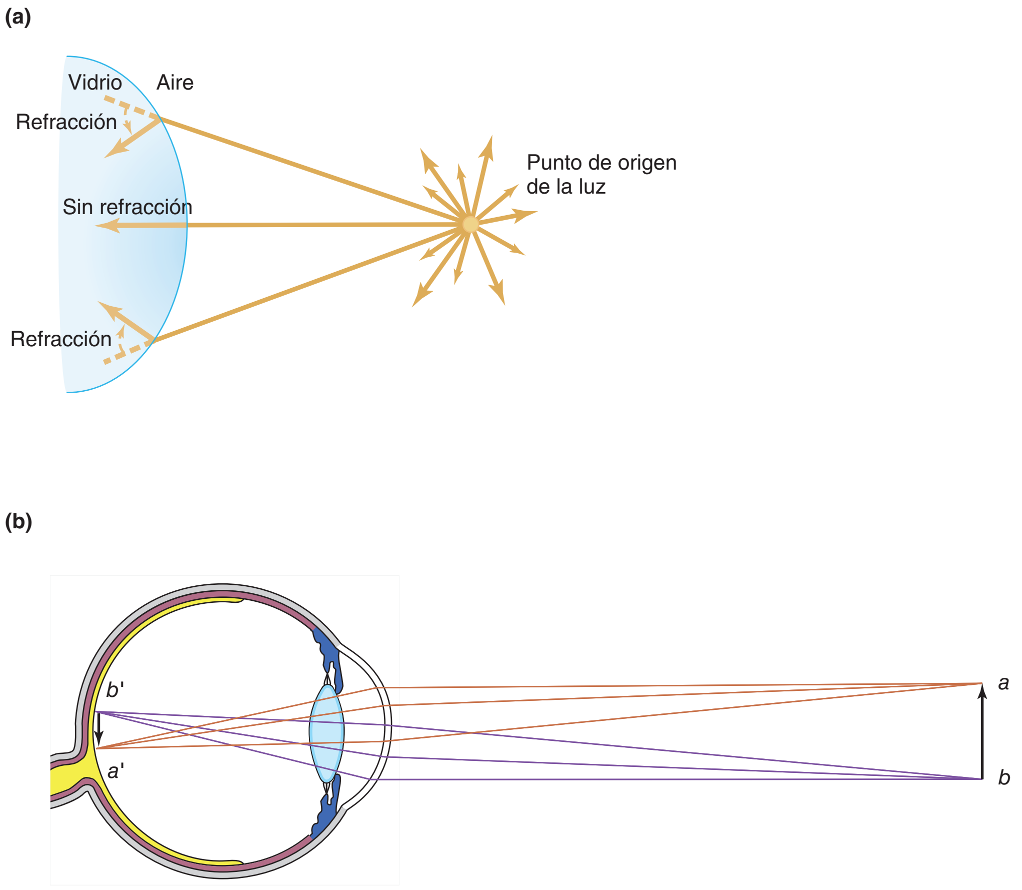


FIGURA 12-8 **Enfoque del punto donde se origina la luz. (a)** Cuando una serie de rayos luminosos divergentes penetran en un medio denso formando un ángulo con su superficie convexa, la refracción los inclina hacia adentro. **(b)** Refracción de la luz a través del sistema del cristalino. Para fines de sencillez, la refracción se muestra únicamente en la superficie corneal (que es el sitio de la mayor refracción), si bien también ocurre en el cristalino y otros sitios. La luz que llega de *a* (arriba) y *b* (abajo) se inclina en direcciones opuestas, lo cual provoca que *b′* se encuentre por arriba de *a′* en la retina. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology,* 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

y es el mecanismo que permite enfocar una imagen precisa en la retina. Los rayos luminosos paralelos que chocan con una lente biconvexa son desviados hacia un punto (**foco principal**) ubicado detrás del cristalino. El foco principal se sitúa en una línea que atraviesa los centros de la curvatura del cristalino, que forman el **eje principal**. La distancia entre el cristalino y el foco principal es la **distancia focal principal**. Con fines prácticos, los rayos luminosos de un objeto al encintrarse con el cristalino a más de 6 m se consideran paralelos. Los rayos de un objeto que se halla a menos de 6 m de distancia son divergentes y, por tanto, son llevados a un foco situado más atrás en el eje principal que el foco principal. Las lentes bicóncavas provocan la divergencia de los rayos luminosos.

El poder de refracción es directamente proporcional a la curvatura de una lente. El poder de refracción de una lente se mide en **dioptrías**, y el número de éstas es recíproco de la distancia focal principal en metros. Por ejemplo, una lente con una distancia focal principal de 0.25 m, tiene un poder de refracción de 1/0.25, o cuatro dioptrías. El ojo humano posee un poder de refracción de aproximadamente 60 dioptrías en reposo.

En el ojo, la luz se refracta en la superficie anterior de la córnea, así como en las superficies anterior y posterior del cristalino. Sin embargo, es posible dibujar un esquema de la refracción sin introducir ningún error importante, al trazar los rayos luminosos como si toda la refracción ocurriera en la superficie anterior de la córnea (fig. 12-8). Es importante señalar que la imagen de la retina está invertida. Las conexiones de los receptores retinianos son tales que desde el nacimiento cualquier imagen invertida en la retina se ve hacia arriba y se proyecta hacia el campo visual contrario al área retiniana estimulada. Esta percepción existe en los lactantes y es innata. Si las imágenes retinianas se voltean hacia abajo con una lente especial, los objetos se observan como si estuvieran hacia abajo.

TRASTORNOS FRECUENTES EN EL MECANISMO CREADOR DE IMÁGENES

En algunas personas, el globo ocular es más corto que lo normal y los rayos luminosos paralelos llegan hasta un foco ubicado detrás de la retina. Esta anomalía se denomina **hipermetropía** (fig. 12-9). Este defecto se puede compensar por medio de una acomodación sostenida, incluso al observar objetos a distancia, pero el esfuerzo muscular prolongado es cansado y provoca cefalea y visión borrosa. La convergencia prolongada de los ejes visuales que acompaña a la acomodación origina finalmente que

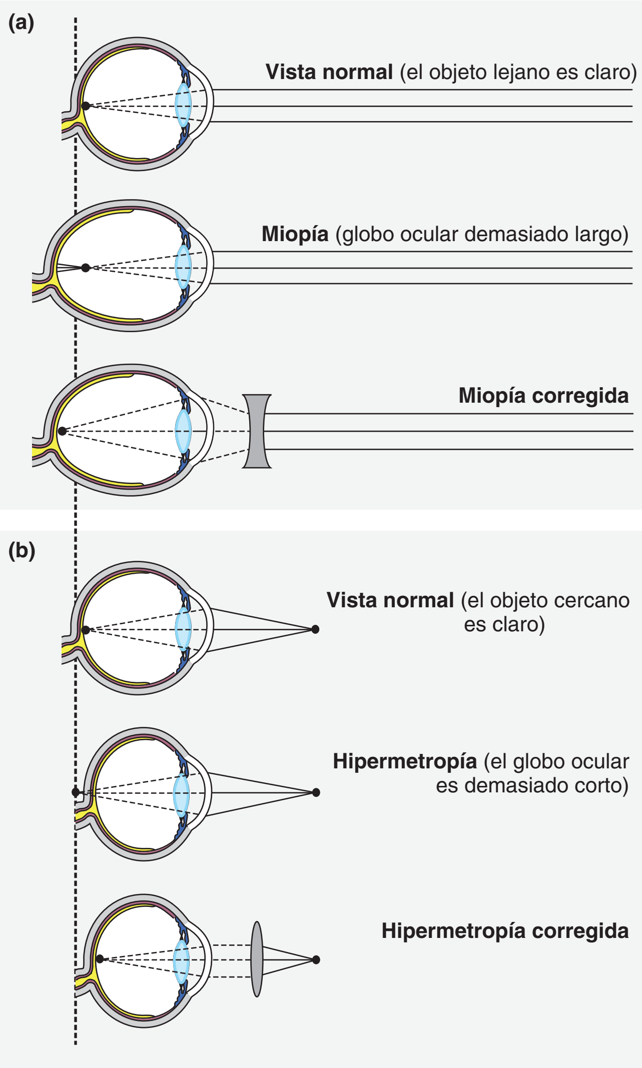

(a)
Vista normal (el objeto lejano es claro)
Miopía (globo ocular demasiado largo)
Miopía corregida
(b)
Vista normal (el objeto cercano es claro)
Hipermetropía (el globo ocular es demasiado corto)
Hipermetropía corregida

FIGURA 12-9 Anomalías frecuentes del sistema óptico del ojo. En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos llegan a un foco situado detrás de la retina. Una lente biconvexa corrige este fenómeno al agregar poder de refracción al cristalino del ojo. En la miopía, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos se concentran por delante de la retina. La colocación de una lente bicóncava frente al ojo provoca que los rayos luminosos diverjan ligeramente antes de llegar al ojo, de manera que son llevados a un foco en la retina. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

RECUADRO CLÍNICO 12-3

Estrabismo y ambliopía

El **estrabismo** es la falta de alineación de los ojos y constituye uno de los trastornos más habituales en la infancia, con una frecuencia aproximada de 4% de los niños menores de seis años de edad. Se caracteriza por la desviación de uno o ambos ojos hacia adentro (bizco), afuera (ojos divergentes), arriba o abajo. En algunos casos se combinan varias anomalías. El estrabismo recibe también los nombres de "bizco o estrábico". Éste ocurre cuando las imágenes visuales no caen sobre los puntos retinianos correspondientes. Si las imágenes visuales llegan siempre a puntos no correspondientes en ambas retinas de un niño pequeño, una finalmente es suprimida (**escotoma por supresión**). Esta supresión constituye un fenómeno cortical, el cual no suele aparecer en los adultos. Es importante instituir el tratamiento antes de los seis años de edad puesto que si la supresión persiste, la pérdida de la agudeza visual en el ojo que genera la imagen suprimida se torna permanente.

En los niños en quienes la vista en un ojo es borrosa o distorsionada por un error de refracción, se observa una supresión similar con pérdida permanente de la agudeza visual. La pérdida visual en estos casos se denomina **ambliopía *ex anopsia*** término que se refiere a la pérdida de la agudeza visual que no es consecutiva a un trastorno orgánico del ojo. Por lo general, estos niños tienen un ojo débil con mala vista y un ojo fuerte con visión normal. Afecta a cerca de 3% de la población general. La ambliopía también se denomina "ojo flojo" y con frecuencia se acompaña de estrabismo. Algunos tipos de estrabismo se pueden corregir por medio del acortamiento quirúrgico de algunos músculos oculares, con ejercicios de entrenamiento de los músculos oculares y mediante la utilización de anteojos con prismas que inclinan los rayos luminosos lo suficiente como para compensar la posición anómala del globo ocular. No obstante, persisten las alteraciones leves de la **percepción de profundidad**. Se dice que las anomalías congénitas de los mecanismos de las trayectorias visuales provocan tanto estrabismo como defectos en la percepción de la profundidad. En los simios lactantes, el hecho de cubrir un ojo con un parche durante tres meses origina pérdida de las columnas de dominio ocular; la información proveniente del otro ojo abarca todas las células corticales, y el ojo parchado se vuelve ciego desde el punto de vista funcional. En los niños con estrabismo, aparecen cambios similares.

la persona desvíe los ojos (**estrabismo**; recuadro clínico 12-3). Esta anomalía se corrige con lentes convexas, que ayudan al poder de refracción del ojo, al acortar la distancia focal.

En la **miopía**, el diámetro anteroposterior del globo ocular es muy largo (fig. 12-9). Se dice que la miopía es de origen genético. No obstante, hay una correlación positiva entre el hecho de dormir en un cuarto iluminado antes de los dos años de edad y la aparición ulterior de miopía. Por consiguiente, al parecer la forma del globo ocular depende en parte de la refracción de la que es objeto. En los adultos humanos jóvenes, el hecho de trabajar fijando la vista en actividades como estudiar, acelera el desarrollo de miopía. Este defecto se corrige si se usan anteojos bicóncavos, los cuales provocan la ligera divergencia de los rayos luminosos paralelos antes de chocar con el ojo.

El **astigmatismo** es un trastorno frecuente en el cual la curvatura de la córnea no es uniforme (fig. 12-9). Cuando la curvatura en un meridiano difiere de la de los demás, los rayos luminosos en ese meridiano son refractados hacia un foco distinto, de manera que parte de la imagen retiniana es borrosa. Cuando el cristalino se desalinea o la curvatura del cristalino es desigual el resultado es una anomalía similar, pero estos problemas son inusuales. Por lo general, el astigmatismo se corrige con anteojos cilíndricos, colocados de manera tal que igualan la refracción en todos los meridianos.

ACOMODACIÓN

Cuando el músculo ciliar se relaja, los rayos luminosos paralelos que chocan contra el ojo sano desde el punto de vista óptico (**emétrope**) viajan hasta un foco en la retina. Siempre y cuando se mantenga esta relajación, los rayos de los objetos que se encuentran a menos de 6 m del observador viajan hasta un foco ubicado por detrás de la retina y, por tanto, los objetos aparecen borrosos. El problema de llevar los rayos divergentes de objetos cercanos a un foco en la retina se puede eliminar al aumentar la distancia entre el cristalino y la retina o al incrementar la curvatura o el poder de refracción del cristalino. En los peces con espinas, la alteración se resuelve al aumentar la longitud del globo ocular, solución análoga a la manera como las imágenes de los objetos que se encuentra a menos de 6 m se enfocan en la película de una cámara con alejamiento de la lente de la película. En los mamíferos, este trastorno se suprime si se aumenta la curvatura del cristalino.

El proceso por el cual se incrementa la curva del cristalino se denomina **acomodación**. Durante el reposo, el cristalino permanece bajo tensión gracias a sus ligamentos. La sustancia del cristalino es maleable y su cápsula es elástica; por ello, éste se mantiene aplanado. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, el músculo ciliar se contrae. De este modo disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, de manera que éste adquiere una forma más convexa (fig. 12-10). El cambio es mayor en la superficie anterior del cristalino. En los individuos jóvenes, tal cambio en la forma agrega hasta 12 dioptrías al poder de refracción del ojo. La relajación de los ligamentos del cristalino gracias a la contracción del músculo ciliar es consecutiva en parte a la acción esfinteriforme de las fibras musculares circulares del cuerpo ciliar y, parcialmente, a la contracción de las fibras musculares longitudinales que se fijan en la porción anterior, cerca de la unión corneoesclerótica. Cuando estas fibras se contraen, tiran del cuerpo ciliar completo hacia adelante y adentro. Este movimiento acerca los bordes del músculo ciliar. Los cambios que sufre la acomodación con la edad se describen en el recuadro clínico 12-4.

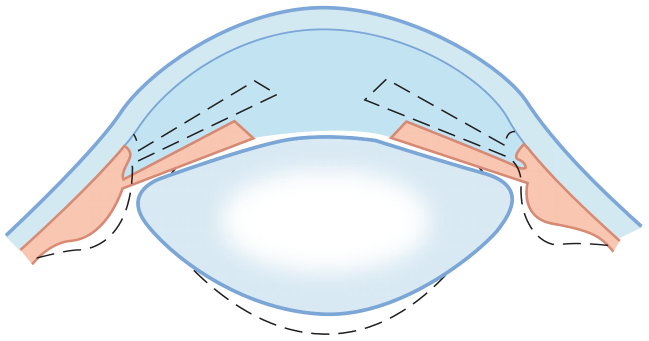


FIGURA 12-10 **Acomodación.** Las líneas sólidas representan la forma del cristalino, el iris y el cuerpo ciliar durante el reposo; las líneas punteadas representan su forma durante la acomodación. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, los músculos ciliares se contraen. De esta manera, disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, con lo cual éste adquiere una forma más convexa.

RECUADRO CLÍNICO 12-4

Acomodación y envejecimiento

La acomodación es un proceso activo que requiere de esfuerzo muscular y, por tanto, en ocasiones es cansado. De hecho, el músculo ciliar corresponde a uno de los músculos que más se utilizan en el cuerpo. El grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino es limitado y los rayos luminosos provenientes de un objeto situado muy cerca de la persona no pueden llegar hasta un foco de la retina, incluso haciendo el mayor esfuerzo. El punto más cercano al ojo al que es posible llevar un objeto cuando se enfoca por medio de acomodación, se denomina **punto de visión próxima**. El punto cercano se aleja con los años, al principio lentamente y luego con rapidez, de 9 cm a los 10 años de edad y a casi 83 cm a los 60 años de vida. La causa principal de este alejamiento es el endurecimiento del cristalino, con pérdida resultante de la acomodación consecutiva a una reducción constante en el grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino. Cuando una persona sana alcanza los 40 o 45 años de edad, ha perdido suficiente acomodación como para dificultar la lectura y los trabajos de cerca. Este trastorno se conoce como **presbicia** y se corrige usando anteojos con lentes convexas.

Además de la acomodación, los ejes visuales convergen y la pupila se contrae cuando la persona observa un objeto cercano. Esta respuesta en tres partes (acomodación, convergencia de los ejes visuales y constricción pupilar) se llama **respuesta de la visión próxima**.

OTROS REFLEJOS PUPILARES

Cuando la luz se dirige hacia un ojo, la pupila se contrae (**reflejo pupilar luminoso**). La pupila del otro ojo también se contrae (**reflejo luminoso consensual**). Las fibras del nervio óptico en las que viajan los impulsos que provocan estas reacciones pupilares abandonan los nervios ópticos cerca de los cuerpos geniculados laterales. En cada lado, penetran al mesencéfalo a través del brazo del colículo superior y terminan en el núcleo pretectal. A partir de este núcleo, las neuronas de segundo orden se proyectan hacia el **núcleo de Edinger-Westphal** ipsolateral y contralateral. Las neuronas de tercer orden viajan de este núcleo al ganglio ciliar en el nervio motor ocular común, y las neuronas de cuarto orden pasan de este ganglio al cuerpo ciliar. Esta vía es dorsal a la vía de la respuesta cercana. Por tanto, en ocasiones, la respuesta luminosa se pierde; en cambio, la respuesta a la acomodación permanece íntegra (**pupila de Argyll Robertson**). Una causa de esta anomalía es la sífilis del sistema nervioso central, pero la pupila de Argyll Rorbertson también se observa en otras enfermedades que provocan lesiones selectivas en el mesencéfalo.

MECANISMO FOTORRECEPTOR

RESPUESTAS ELÉCTRICAS

Los cambios que desencadenan potenciales de acción en la retina son generados por la acción de la luz sobre los compuestos fotosensibles de los conos y los bastones. Cuando la luz es absorbida por estas sustancias, la estructura de éstos cambia, lo cual desencadena una secuencia de acontecimientos que generan actividad nerviosa.

El ojo es único dado que los receptores potenciales de los fotorreceptores y las respuestas eléctricas de la mayoría de los demás elementos nerviosos de la retina corresponde a potenciales circunscritos y escalonados, y únicamente en las células ganglionares se generan los potenciales de acción de todo o nada que son transmitidos a una distancia considerable. Las respuestas de los conos, los bastones y las células horizontales son hiperpolarizantes (fig. 12-11), y las respuestas de las células bipolares son hiperpolarizantes o despolarizantes, mientras que las células amacrinas generan potenciales despolarizantes y picos que actúan como potenciales generadores de los picos propagados producidos por las células ganglionares.

El poder receptor de los conos se enciende y apaga de manera súbita, mientras el potencial del receptor de los bastones se enciende de modo repentino y se apaga con lentitud. Las curvas que relacionan la amplitud de los potenciales de los receptores y la intensidad del estímulo tienen una forma similar en los conos y los bastones, pero estos últimos son mucho más sensibles. Por tanto, las respuestas de los bastones son directamente proporcionales a la intensidad de los estímulos cuando el nivel de la iluminación es menor que el umbral de los conos. Por otro lado, las reacciones de los conos son directamente proporcionales a la intensidad del estímulo en un entorno muy iluminado, cuando las respuestas de los bastones son máximas y no pueden cambiar. Esta es la razón por la que los conos generan buenas reacciones a los cambios en la intensidad luminosa mayor que la de fondo, pero no representa la iluminación absoluta, mientras que los bastones detectan la iluminación absoluta.

BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES DE LOS FOTORRECEPTORES

Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye desde el segmento interior hasta el exterior (fig. 12-12). Asimismo, la corriente fluye hacia el extremo sináptico del fotorreceptor. La bomba de sodio-potasio (Na$^+$-K$^+$) en el segmento interno preserva el equilibrio iónico. Durante la oscuridad, la liberación de transmisores sinápticos es constante. Cuando la luz llega al segmento externo, las reacciones desencadenadas cierran algunos de los conductos de sodio, y el resultado es un potencial receptor hiperpolarizante. La hiperpolarización reduce la liberación de transmisores sinápticos, lo cual genera una señal en las células bipolares que finalmente produce potenciales de acción en las células ganglionares. Estos potenciales de acción son transmitidos al cerebro.

COMPUESTOS FOTOSENSIBLES

Los compuestos fotosensibles en los conos y los bastones del ojo humano y la mayoría de los demás mamíferos constan de una proteína llamada **opsina** y retineno$_1$, aldehído de la vitamina A$_1$. El término retineno$_1$ se utiliza para distinguir este compuesto del retineno$_2$, que se encuentra en los ojos de algunas especies animales. Puesto que los retinenos son aldehídos, también se les llama **retinales.** Las vitaminas A mismas son alcoholes y, por tanto, se denominan **retinoles** (recuadro clínico 12-5).

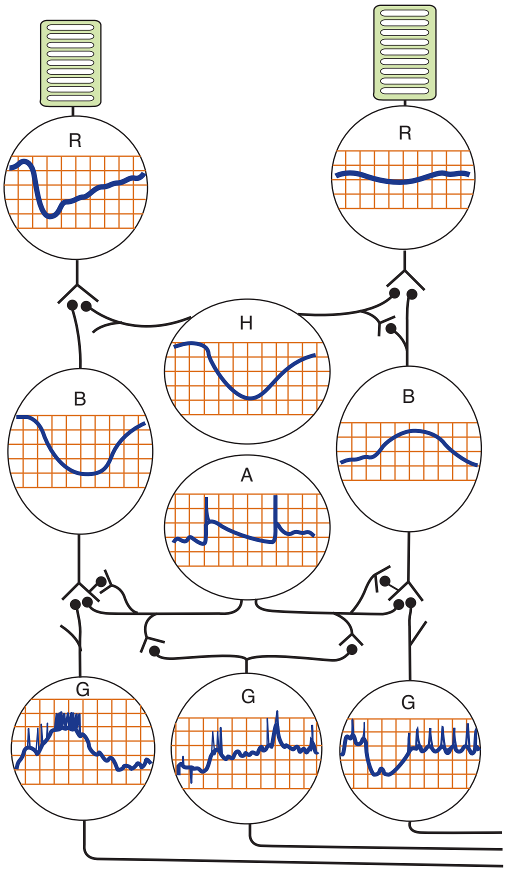


FIGURA 12-11 **Registro intracelular de las respuestas luminosas de las células de la retina.** También se muestran las conexiones sinápticas de las células. El ojo es único en el sentido de que los potenciales receptores de los fotorreceptores y las respuestas eléctricas en la mayor parte de los elementos nerviosos retinianos son potenciales circunscritos y graduados. El bastón (R) del lado izquierdo recibe un rayo luminoso, mientras que el bastón del lado derecho recibe una iluminación constante de baja intensidad. Las respuestas de los bastones y las células horizontales (H) son hiperpolarizantes; las respuestas de las células bipolares (B) son hiperpolarizantes o despolarizantes, y las células amacrinas (A) generan potenciales despolarizantes y espigas que actúan como potenciales generadores de espigas propagadas de las células ganglionares (G). (Reimpresa con autorización de Dowling JE: Organization of vertebrate retinas. Invest Ophthalmol 1970;9:655.)

RODOPSINA

El pigmento fotosensible de los bastones es la **rodopsina** (**morado visual**). Su opsina se llama **escotopsina**. La rodopsina tiene una sensibilidad máxima a la luz cuando la longitud de onda es de 505 nm.

La rodopsina humana tiene un peso molecular de 41 000. Se encuentra en las membranas de los discos de los bastones y constituye hasta 90% de las proteínas totales en estas membranas.

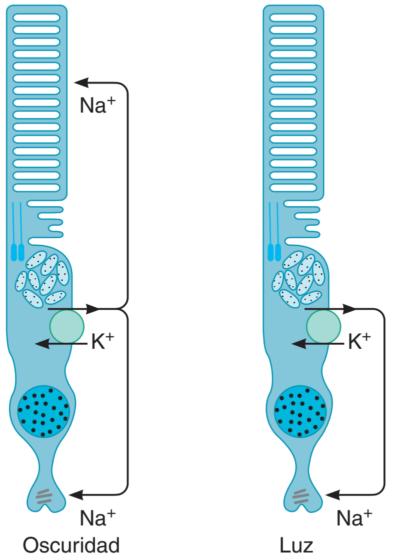


FIGURA 12-12 **Efecto de la luz sobre la corriente en los receptores visuales.** En la oscuridad, los conductos de sodio (Na^+) del segmento exterior se mantienen abiertos gracias al monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). La luz provoca una mayor conversión de cGMP en 5′-GMP y algunos conductos se cierran. Esto provoca hiperpolarización de la terminal sináptica del fotorreceptor.

Es uno de los muchos receptores que se unen a las proteínas G. El retineno$_1$ es paralelo a la superficie de la membrana (fig. 12-13) y se adhiere a un residuo de lisina en la posición 296 del séptimo dominio transmembrana.

En la oscuridad, el retineno$_1$ de la rodopsina adquiere una configuración 11-*cis*. La única acción que tiene la luz es cambiar la forma del retineno, convirtiéndolo en un isómero todo-*trans*. Éste, a su vez, modifica la configuración de la opsina, lo cual activa a la proteína G heterotrimérica vinculada, que en este caso se denomina **transducina** o Gt$_1$. La proteína G intercambia difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) y la subunidad α. Esta subunidad permanece activa hasta que su actividad intrínseca de trifosfatasa de guanosina (GTPasa) hidroliza al GTP. El final de la actividad de la transducina también se acelera por su unión a la arrestina β.

La subunidad α activa a la fosfodiesterasa de monofosfato de adenosina cíclico (cGMP), que convierte a este último en 5'-GMP (fig. 12-14). Normalmente, el cGMP actúa directamente sobre los conductos de sodio, para mantenerlos abiertos, de tal manera que el descenso en la concentración citoplasmática de cGMP provoca que algunos conductos de sodio se cierren. El resultado es el potencial hiperpolarizante. Esta cascada de reacciones es muy rápida y amplifica la señal luminosa. La amplificación ayuda a explicar la gran sensibilidad de los fotorreceptores de los bastones; estos receptores pueden producir una respuesta detectable hasta de un fotón de luz.

Una vez que el retineno$_1$ es convertido a la configuración todo-*trans*, se separa de la opsina (blanquear). Una parte de este retineno todo-*trans* es convertido de nuevo en retineno 11-*cis* por la isomerasa retiniana y otra vez se vincula con la escotopsina, rellenando el depósito de rodopsina. Otra parte del retineno 11-*cis* es sintetizado a partir de la vitamina A. Todas estas reacciones, con excepción de la formación del isómero todo-*trans* de retineno$_1$, son independientes de la intensidad luminosa y se llevan a cabo

RECUADRO CLÍNICO 12-5

Deficiencias vitamínicas

La vitamina A es tan importante para la síntesis del **retineno$_1$**, que no resulta sorprendente observar que cualquier deficiencia de esta vitamina causa alteraciones visuales. De éstas, una de las primeras en aparecer es la ceguera nocturna (**ambliopía nocturna**). La deficiencia de vitamina A también contribuye a la ceguera al aparecer gran resequedad del ojo, lo cual lesiona la córnea (**xeroftalmía**) y retina. En primer lugar, la vitamina A altera la función de los bastones, pero conforme se produce una deficiencia de dicha vitamina, surge degeneración concomitante de los conos. La deficiencia de vitamina A es consecutiva al consumo insuficiente de alimentos con esta sustancia (hígado, riñón, huevo completo, leche, crema y queso) o **betacarotenos**, precursores de la vitamina A encontrados en los vegetales de hojas verdes y frutas o vegetales amarillos o naranjas. La deficiencia de vitamina A es inusual en Estados Unidos, pero todavía constituye un problema importante de salud pública en el mundo en vías de desarrollo. Cada año, cerca de 800 000 personas en el planeta (la mayoría niños de países subdesarrollados) pierde la vista por una deficiencia pronunciada de vitamina A. La carencia prolongada se acompaña de cambios anatómicos en los conos y los bastones, seguidos de degeneración de las capas nerviosas de la retina. El tratamiento con vitamina A restablece la función retiniana siempre y cuando se proporcione antes de la destrucción de los receptores. Para el funcionamiento normal de la retina y otros tejidos nerviosos se necesitan también otras vitaminas, en especial las del complejo B.

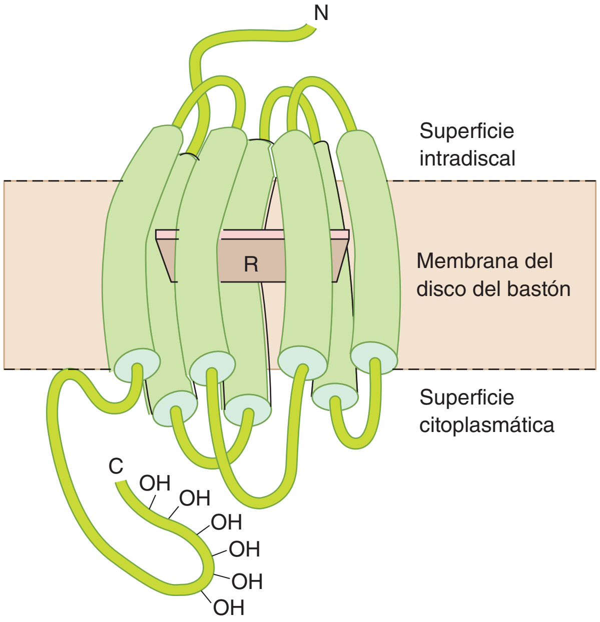


FIGURA 12-13 **Esquema de la estructura de la rodopsina, que muestra la posición del retineno$_1$ (R) en la membrana del bastón.** El retineno$_1$ es paralelo a la superficie de la membrana y se adhiere a un residuo de lisina en la posición 296 del séptimo dominio transmembrana.

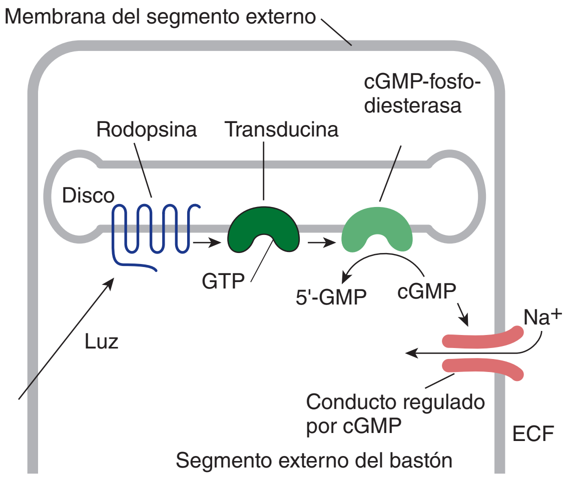

Membrana del segmento externo
cGMP-fosfo-
diesterasa
Rodopsina
Transducina
Disco
GTP
5'-GMP
cGMP
Na+
Luz
Conducto regulado
por cGMP
ECF
Segmento externo del bastón

FIGURA 12-14 **Pasos iniciales en la fototransducción de los bastones.** La luz activa a la rodopsina, la cual a su vez estimula activa a la transducina para fijar trifosfato de guanosina (GTP). De esta manera, se activa a la fosfodiesterasa que cataliza la conversión de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) en 5′-GMP. La reducción resultante de la concentración citoplásmica de cGMP hace que se cierren los conductos de iones regulados por cGMP. ECF, líquido extracelular.

de la misma manera tanto en la luz como en la oscuridad. Por consiguiente, la cantidad de rodopsina en los receptores varía de manera inversamente proporcional a la luz incidente.

PIGMENTOS DE LOS CONOS

Los primates poseen tres tipos de conos. Estos receptores dependen de la visión cromática y responden mejor cuando la luz tiene una longitud de onda de 440, 535 y 565 nm. Cada uno contiene retineno$_1$ y opsina. Esta última es similar a la rodopsina y abarca la membrana del cono siete veces, pero posee una estructura característica en cada tipo de cono. La membrana celular de los conos se invagina para formar sáculos, pero los conos carecen de discos intracelulares como los de los bastones. Tal vez los detalles de las reacciones de los conos a la luz son similares a las de los bastones. La luz activa al retineno$_1$, que a su vez activa a G$_{t2}$, proteína G que difiere de la transducina de los bastones. La G$_{t2}$ activa a la fosfodiesterasa, catalizando la conversión de cGMP en 5′-GMP. El resultado es que se cierran los conductos de sodio entre el líquido extracelular y el citoplasma del cono, disminuye la concentración intracelular de iones sodio y se hiperpolarizan las terminales sinápticas de los conos.

En la figura 12-15, se resume la secuencia de fenómenos que acontecen en los fotorreceptores por medio de los cuales la luz incidente origina la producción de una señal en la siguiente unidad nerviosa en la retina.

SÍNTESIS DE GMP CÍCLICO

La luz reduce la concentración de iones calcio (Ca^{2+}) y sodio (Na^{+}) en los fotorreceptores. La reducción resultante de la concentración de iones calcio activa a la guanilil ciclasa, que genera más cGMP. Además, inhibe a la fosfodiesterasa activada por la luz. Ambas acciones aceleran la recuperación, al restablecer los conductos de sodio a su posición abierta.

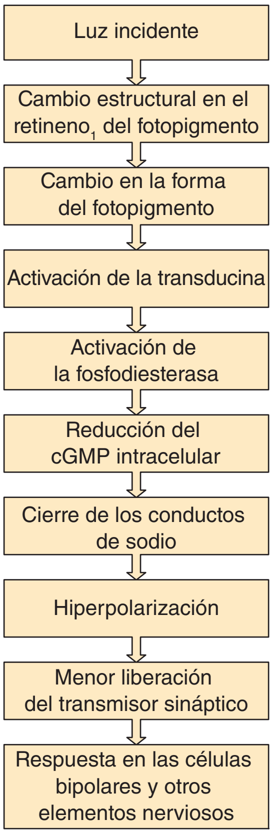

Luz incidente
Cambio estructural en el retineno$_1$ del fotopigmento
Cambio en la forma del fotopigmento
Activación de la transducina
Activación de la fosfodiesterasa
Reducción del cGMP intracelular
Cierre de los conductos de sodio
Hiperpolarización
Menor liberación del transmisor sináptico
Respuesta en las células bipolares y otros elementos nerviosos

FIGURA 12-15 **Secuencia de acontecimientos que participan en la fototransducción de los bastones y los conos.** cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

MELANOPSINA

Unos cuantos receptores contienen **melanopsina** en lugar de rodopsina o pigmentos de los conos. Los axones de estas neuronas se proyectan hacia los núcleos supraquiasmáticos y la porción del núcleo geniculado lateral que regula las respuestas pupilares luminosas. Cuando el gen de la melanopsina es inactivado, se anula el fotoencarrilamiento circadiano. Las respuestas pupilares luminosas disminuyen y se anulan cuando los conos y los bastones también se inactivan. Por tanto, una parte de las respuestas pupilares y todas las reacciones de encarrilamiento circadiano a los cambios de luz y oscuridad son regulados por un sistema distinto del de los conos y los bastones.

TRANSFORMACIÓN DE LA INFORMACIÓN VISUAL EN LA RETINA

En cierto sentido, la transformación de la información visual en la retina comprende la formación de tres imágenes. La primera, formada por la acción de la luz sobre los fotorreceptores, cambia en una segunda imagen gracias a las células bipolares y ésta a su vez es convertida en una tercera imagen por las células ganglionares. En la formación de la segunda imagen, la señal es modificada por las células horizontales, y en la estructuración de la tercera participan las células amacrinas. El patrón de impulsos en los cuerpos geniculados laterales cambia muy poco, de manera que la tercera imagen llega hasta la corteza occipital.

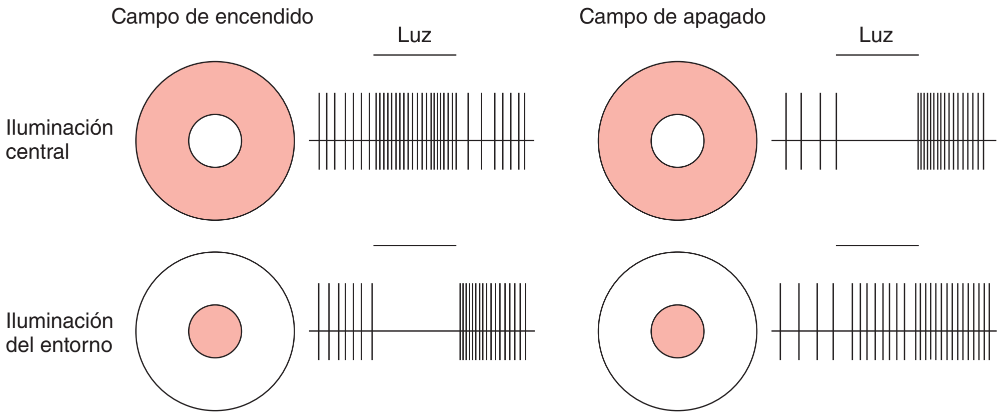


FIGURA 12-16 **Respuestas luminosas de las células ganglionares retinianas en las porciones de sus campos receptores indicados en color blanco.** A un lado del diagrama de cada campo receptor, se encuentra un esquema de la respuesta de la célula ganglionar, señalado por los potenciales de acción registrados fuera de la célula. Nótese que en tres de cuatro situaciones, la descarga aumenta cuando la luz se apaga. (Modificada de Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Una característica de las células bipolares y ganglionares (así como de las células del cuerpo geniculado lateral y las células de la cuarta capa de la corteza visual) es que responden mejor a un estímulo pequeño y circular; otra característica es que, dentro de su campo de recepción, un anillo de luz alrededor del centro (iluminación circundante) inhibe la respuesta a la mancha central (fig. 12-16). El centro puede ser excitador con un entorno inhibidor (**célula** “**centrada**”) o bien inhibidor con un entorno excitador (**célula** “**descentrada**”). Probablemente la inhibición de la respuesta central al entorno es consecutiva a la retroalimentación inhibidora de un fotorreceptor a otro regulada por las células horizontales. Por tanto, la activación de los fotorreceptores cercanos por medio de la adición del anillo desencadena la hiperpolarización de las células horizontales, lo cual a su vez inhibe la respuesta a los fotorreceptores activados en el centro. Un ejemplo de **inhibición lateral** (tipo de inhibición en la que la activación de una unidad nerviosa específica se acompaña de inhibición de la actividad de las unidades cercanas) es la inhibición de la respuesta a la iluminación central por un aumento en la iluminación circundante. Este es un fenómeno general en el sistema sensitivo de los mamíferos y ayuda a acentuar los márgenes de un estímulo y mejorar la discriminación.

En la retina, se lleva a cabo una gran transformación de las imágenes visuales, en gran parte a través de las células amacrinas. Por ejemplo, el movimiento de un objeto dentro del campo visual se separa del movimiento de fondo causado por los cambios en la postura y los movimientos oculares. Esto se demostró al obtener registros de las neuronas ópticas. Cuando un objeto se movía a una velocidad distinta o en una dirección diferente a la de fondo, se generaba un impulso. Sin embargo, cuando el objeto se movía igual que el de fondo se producía inhibición y no se generaban señales del nervio óptico.

Por lo menos en algunos vertebrados, se secreta dopamina entre las capas nuclear interna y la plexiforme interna de la retina (fig. 12-12), que se difunde en la retina y modifica la estructura de las conexiones comunicantes. Estas uniones permiten el paso libre de corriente entre las células horizontales en la oscuridad, con aumento de los campos receptivos de los fotorreceptores. La luz reduce la velocidad de la corriente al desenganchar las células horizontales, lo cual al parecer es consecutivo a mayor liberación de dopamina en la luz diurna.

RESPUESTAS EN LAS VÍAS VISUALES Y LA CORTEZA

VÍAS HACIA LA CORTEZA

Los axones de las células ganglionares retinianas proyectan una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral. Cada cuerpo geniculado contiene seis capas definidas (fig. 12-17). Las capas tres a seis poseen células pequeñas y se denominan parvocelulares, mientras las capas uno y dos tienen células grandes y se llaman magnocelulares. A cada lado, las capas uno, cuatro y seis reciben información del ojo contralateral, mientras que las capas dos, tres y cinco obtienen información del ojo ipsolateral. En cada capa existe una representación precisa punto por punto de la retina y las seis capas se encuentran registradas, de manera que a lo largo de una línea perpendicular a las capas, los campos receptores de las células en cada capa son casi idénticos. Vale la pena subrayar que sólo 10 a 20% de la información que llega al núcleo geniculado lateral proviene de la retina. También se recibe información importante de la corteza visual y otras regiones encefálicas. Se ha demostrado que la vía de retroalimentación de la corteza visual participa en la transformación visual en cuanto a percepción de la orientación y el movimiento.

Es posible distinguir dos tipos de células ganglionares en la retina: las células ganglionares grandes (células *magno* o M), que añaden respuestas de diversos tipos de conos y participan en el movimiento y la estereopsia; y células ganglionares pequeñas (células *parvo* o P), que extraen información de un tipo de cono de la información de otro y participan en el color, la textura y la forma. Las células ganglionares M se proyectan en las porciones magnocelulares del núcleo geniculado lateral, mientras que las células ganglionares P se proyectan en la porción parvocelular. A partir del núcleo geniculado lateral, una trayectoria magnocelular y otra trayectoria parvocelular se proyectan hacia la corteza visual. La trayectoria magnocelular, de las capas uno y dos, lleva señales para detectar movimiento, profundidad y parpadeo. La trayectoria parvocelular, de las capas tres a la seis, conduce las señales para las visiones cromática, de textura, de forma y de detalles finos.

Las células de la región interlaminar del núcleo geniculado lateral también reciben información de las células ganglionares P,

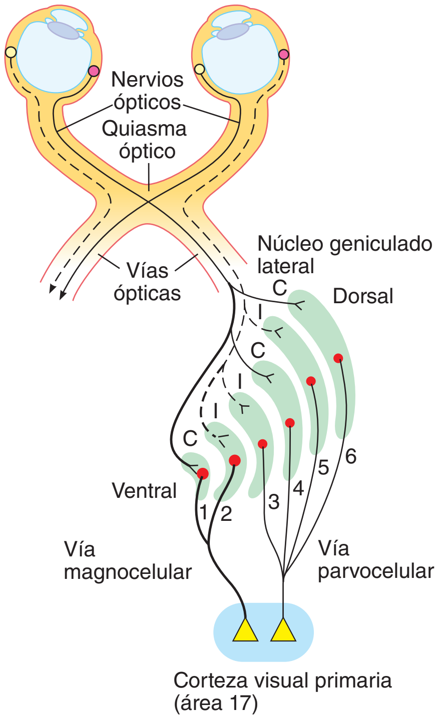


FIGURA 12-17 Proyecciones de las células ganglionares desde la hemirretina derecha de cada ojo, hasta el cuerpo geniculado lateral derecho y desde este núcleo hasta la corteza visual primaria derecha. Nótense las seis capas del cuerpo geniculado. Las células ganglionares P se proyectan hasta las capas 3-6 y las células ganglionares M se proyectan hasta las capas 1 y 2. El ojo ipsolateral (I) y contralateral (C) se proyectan hacia capas alternas. No se muestran las células del área interlaminar, que se proyectan a través de un componente distinto desde la vía P hasta las burbujas de la corteza visual. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

quizá por medio de las dendritas de las células interlaminares que penetran a las capas parvocelulares. Se proyectan a través de un componente distinto de la vía P hasta las burbujas de la corteza visual.

CORTEZA VISUAL PRIMARIA

En una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral, este último proyecta una representación similar punto por punto en la corteza visual primaria (fig. 12-5). En la corteza visual, cada fibra que llega se relaciona con numerosas células nerviosas. Al igual que el resto de la neocorteza, la corteza visual posee seis capas. Los axones del núcleo geniculado lateral que forman la trayectoria magnocelular, llegan hasta la capa cuatro, de manera específica hasta su porción más profunda, que es la capa 4C. Muchos de los axones que forman la trayectoria parvocelular también terminan en dicha capa. Sin embargo, los axones de la región interlaminar alcanzan las capas dos y tres.

Las capas dos y tres de la corteza contienen conglomerados de células de 0.2 mm de diámetro que, a diferencia de las células vecinas, contienen una gran concentración de la enzima mitocondrial citocromoxidasa. Estos conglomerados se denominan **burbujas**. Se disponen en forma de mosaico en la corteza visual y participan en la visión cromática. Sin embargo, la vía parvocelular también transporta información oponente cromática a la porción profunda de la capa cuatro.

Al igual que las células ganglionares, las neuronas geniculadas laterales y las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a los estímulos en sus campos receptivos con centros de encendido y un entorno inhibidor, o con centros de apagado y un entorno excitador. Una barra de luz que cubre el centro constituye un estímulo eficaz, puesto que estimula todo el centro y muy poco entorno. No obstante, la barra carece de orientación predilecta y, como estímulo, es igual de útil en cualquier ángulo.

Las respuestas de las neuronas en otras capas de la corteza visual son muy distintas. Las llamadas **células simples** reaccionan a barras de luz, líneas o márgenes, pero sólo cuando tienen una orientación específica. Si, por ejemplo, una barra de luz es rotada hasta 10 grados de la orientación predilecta, por lo general disminuye la velocidad con que descarga la célula simple, y si el estímulo se rota mucho más, la respuesta desaparece. También hay **células complejas**, las cuales son similares a las células simples en el sentido de que necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero se encuentran menos sujetas a la ubicación del estímulo en el campo visual que las células simples y las células de la capa cuatro. A menudo, éstas responden al máximo cuando el estímulo lineal se desplaza en sentido lateral sin cambiar su orientación. Probablemente reciben la aportación de las células simples.

La corteza visual, al igual que la corteza somatosensitiva, se halla dispuesta en forma de columnas verticales que participan en la orientación (**columnas correspondientes a la orientación**). Cada una mide alrededor de 1 mm de diámetro. No obstante, las preferencias de orientación de las columnas vecinas difieren de manera sistemática; al moverse de una columna a otra en la corteza, se generan cambios secuenciales en la preferencia de orientación de cinco a 10 grados. Así, es probable que para cada campo receptivo de las células ganglionares en el campo visual, exista un grupo de columnas en un zona pequeña de la corteza visual que representan las posibles orientaciones predilectas a intervalos pequeños de los 360 grados. Las células tanto simples como complejas se denominan **detectores de características**, puesto que responden a algunas características del estímulo y las analizan. También se conocen tales detectores en las áreas corticales para otras modalidades sensitivas.

Es posible elaborar un mapa de las columnas correspondientes a la orientación con la ayuda de 2-desoxiglucosa radiactiva. La captación de este derivado de la glucosa es directamente proporcional a la actividad de las neuronas. Cuando se utiliza esta técnica en animales expuestos a estímulos de orientación visual uniforme, como líneas verticales, el cerebro muestra una disposición sorprendente de columnas de orientación curvas e intrincadas pero espaciadas de modo uniforme, sobre un área grande de la corteza visual.

Otra característica de la corteza visual es la presencia de **columnas correspondientes al dominio ocular**. Las células geniculadas y las células de la capa cuatro, reciben información de un solo ojo y las células de dicha capa alternan con las células que reciben información del otro ojo. Cuando se inyecta una gran cantidad del aminoácido radiactivo en el ojo, éste es incorporado en proteínas y transportado por la circulación axoplásmica hasta las terminales de las células ganglionares, a través de las sinapsis geniculadas y a lo largo de las fibras geniculocalcarinas hasta la corteza visual. En la capa cuatro, las terminaciones marcadas del ojo inyectado se alternan con las terminaciones no marcadas del ojo que no ha sido inyectado. El resultado, si se

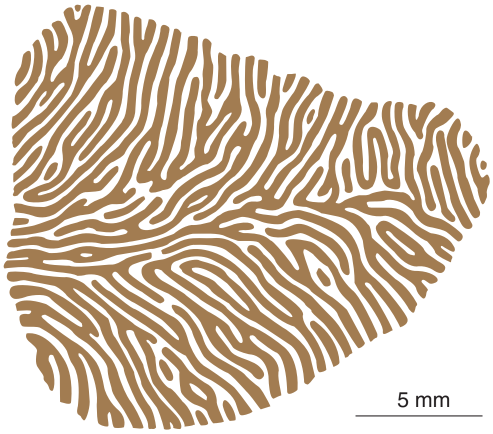


FIGURA 12-18 **Reconstrucción de las columnas de dominio ocular en una subdivisión de la cuarta capa de un área de la corteza visual derecha de un mono *rhesus*.** Las tiras oscuras representan un ojo y, las tiras claras, el otro. (Reimpresa con autorización de LeVay S, Hubel DH, Wiesel TN: The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. J Comp Neurol 1975;159:559.)

observa desde arriba, es un patrón vívido de franjas que cubre gran parte de la corteza visual (fig. 12-18) y se encuentra separado e independiente de la cuadrícula de columnas correspondientes a la orientación.

Alrededor de 50% de las células simples y complejas recibe información de ambos ojos. Estos datos son idénticos en cuanto a la porción del campo visual que participa y la orientación predilecta. Sin embargo, difieren respecto de su fuerza, de manera que entre las células hacia las que se dirige la información completa del ojo ipsolateral o contralateral, existe una gama de células en las cuales repercuten ambos ojos en diversos grados.

Por consiguiente, la corteza visual primaria separa la información cromática de las formas y los movimientos, combina la información proveniente de ambos ojos y convierte el mundo visual en segmentos de líneas cortas con diversas orientaciones.

OTRAS ÁREAS CORTICALES QUE INTERVIENEN EN LA VISTA

Como ya se mencionó, la corteza visual primaria (V1) se proyecta hacia numerosas partes de los lóbulos occipitales y otras regiones del cerebro. Éstas a menudo se identifican con números (V2, V3, etc.) o con letras (LO, MT, etc.). En la figura 12-19, se muestra la distribución de algunas de éstas en el cerebro del ser humano y sus supuestas funciones se enumeran en el cuadro 12-1. Se han realizado estudios de estas áreas en monos entrenados para llevar a cabo diversas tareas, en los cuales se colocan posteriormente microelectrodos implantables. Además, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional han permitido efectuar experimentos muy especializados del sentido de la vista y otras funciones visuales corticales en seres humanos sanos y despiertos. Las proyecciones visuales de V1 se dividen en una **vía dorsal** o **parietal**, que interviene principalmente en el movimiento, y otra vía **ventral** o **temporal**, que participa en la forma y el reconocimiento de las formas y los rostros. Además, son importantes las conexiones con las áreas sensitivas. Por ejemplo, en la corteza occipital, las respuestas visuales a un objeto son mejores si el objeto se toca al mismo tiempo. Existen muchas otras conexiones pertinentes a otros sistemas.

Los párrafos previos indican que la transformación de la información visual sucede a lo largo de varias vías. De una manera que todavía no se conoce bien, finalmente la información se reúne en lo que se experimenta como un examen visual consciente.

VISIÓN CROMÁTICA

CARACTERÍSTICAS DEL COLOR

Los colores tienen tres atributos: **matiz**, **intensidad** y **saturación** (grado de dilución de un color por una luz blanca). Todo

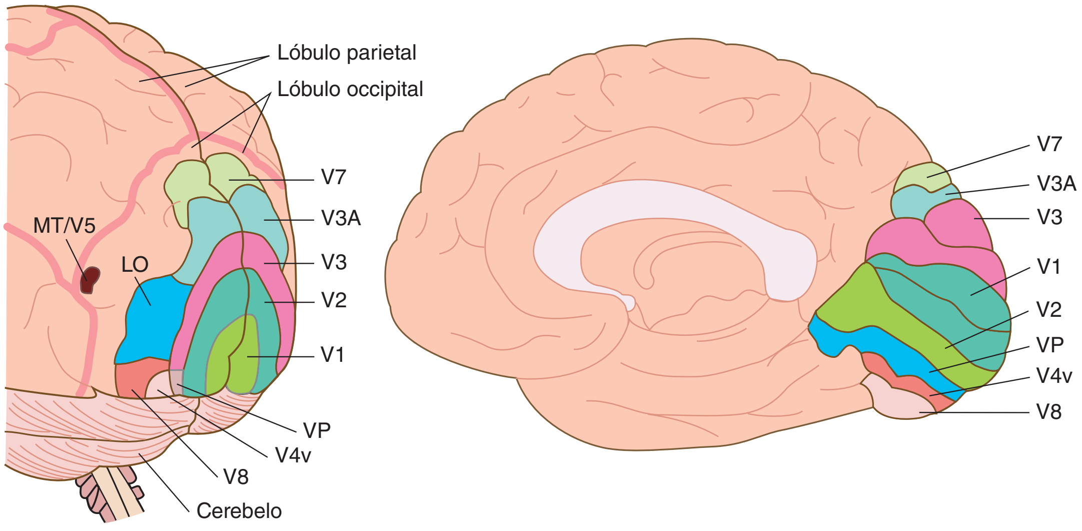


FIGURA 12-19 Algunas de las principales áreas hacia las que se proyecta la corteza visual primaria (V1) en el cerebro humano. Proyecciones lateral y medial. Véase también el cuadro 8-1. (Modificada de Logothetis N: Vision: A window of consciousness. Sci Am [Nov] 1999;281:99.)

CUADRO 12-1 Funciones de las áreas de proyección visual en el cerebro humano

V1	Corteza visual primaria; recibe información del núcleo geniculado lateral, empieza la transformación desde el punto de vista de la orientación, los márgenes, etc.
V2, V3, VP	Continúa la transformación, campos visuales más grandes
V3A	Movimiento
V4v	Desconocido
MT/V5	Movimiento; regulación del movimiento
LO	Reconocimiento de objetos grandes
V7	Desconocido
V8	Visión cromática

Modificado de Logothetis N; Vision: a window on consciousness. Sci Am (Nov) 1999;28:99.

color posee un **color complementario** que, cuando se mezcla correctamente con él, produce sensación de blanco. El negro es la sensación originada por la ausencia de luz, pero probablemente es una sensación positiva puesto que el ojo ciego no "ve negro" sino que "ve nada".

Otra observación de gran importancia es demostrar que la percepción del color blanco, cualquier color del espectro e incluso el color fuera del espectro morado, pueden ser producidos al mezclar diversas proporciones de luz roja (longitud de onda de 723 a 647 nm), luz verde (575 a 492 nm) y luz azul (492 a 450 nm. Por consiguiente, los colores rojo, verde y azul se denominan **colores primarios**. Otro punto importante es que el color percibido depende en parte del color de los demás objetos ubicados en el campo visual. Por ejemplo, un objeto rojo, se ve rojo si el campo se ilumina con luz verde o azul, pero será de color rosa pálido o blanco si el campo se ilumina con luz roja. En el recuadro clínico 12-6, se describen las cromatopsias.

MECANISMOS RETINIANOS

La **teoría de Young-Helmholtz** de la visión cromática en el ser humano, postula que existen tres tipos de conos y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; por tanto, la sensación de cualquier color depende de la frecuencia relativa de impulsos provenientes de cada uno de estos sistemas de conos. Ya se ha corroborado que esta teoría es correcta al identificar y clasificar desde el punto de vista químico los tres pigmentos (fig. 12-20). Un pigmento (el sensible al azul o de onda corta) absorbe la cantidad máxima de luz en la porción azul-violeta del espectro. Otro (el sensible al verde o de onda mediana) absorbe más luz en el espectro verde. El tercero (sensible al rojo o de onda larga) absorbe más luz en el rango amarillo. Los colores primarios son azul, verde y rojo, pero los conos con mayor sensibilidad en la parte amarilla del espectro son lo suficientemente sensibles en la porción roja como para responder a la luz roja a un umbral menor que el verde. Esto es todo lo que necesita la teoría de Young-Helmholtz.

RECUADRO CLÍNICO 12-6

Daltonismo

La prueba más habitual para el **daltonismo** utiliza las **gráficas de Ishihara**, las cuales son placas que contienen figuras a manera de manchas de color sobre un fondo de otras manchas de colores con forma similar. Las figuras se elaboran intencionalmente tomando como base los colores que son similares a los del fondo para el daltónico. Algunos sujetos con daltonismo son incapaces de distinguir ciertos colores, mientras que otros padecen un daltonismo débil. Los prefijos "prot, deuter y prit" se refieren a anomalías en los sistemas de los conos verdes, rojos y azules, respectivamente. Las personas con una visión cromática normal se denominan **tricrómatas**. Los **dicrómatas** son individuos que poseen únicamente dos sistemas de conos; manifiestan protanopsia, deuteranopsia o tritanopsia. Los **monocrómatas** poseen sólo un sistema de conos. Los dicrómatas equilibran su espectro de color al mezclar únicamente dos colores primarios, y los monocrómatas lo hacen variando la intensidad de uno solo. El daltonismo es una anomalía hereditaria que afecta a 8% de los varones y 0.4% de las mujeres en la población caucásica. La tritanopsia es inusual y no tiene predilección por algún género. No obstante, alrededor de 2% de los varones daltónicos es dicrómata con protanopsia o deuteranopsia, y cerca de 6% es tricrómata anómalo, donde el pigmento sensible al rojo o al verde cambia en su sensibilidad espectral. Estas alteraciones se heredan como características recesivas y ligadas a X. Un varón es daltónico si el cromosoma X posee el gen anómalo. Las mujeres presentan esta enfermedad únicamente cuando ambos cromosomas X contienen el gen alterado. Sin embargo, las hijas de un varón con daltonismo ligado a X son portadoras del trastorno y transmitirán la anomalía a 50% de sus hijos. Por consiguiente, el daltonismo ligado a X salta generaciones y aparece en los varones cada segunda generación. También existe daltonismo en los individuos con lesiones del área V8 de la corteza visual, puesto que esta región participa de manera singular en la visión cromática del ser humano. Esta deficiencia se denomina **acromatopsia**. Algunos individuos que consumen sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil, manifiestan discromatopsia débil y transitoria al color azul-verde como efecto colateral puesto que el fármaco inhibe la forma tanto retiniana como peniana de la fosfodiesterasa.

El gen de la rodopsina humana se ubica en el cromosoma 3, y el gen del pigmento sensible al azul de cono S se encuentra en el cromosoma 7. Los otros dos pigmentos de conos son codificados con genes dispuestos en hilera en el brazo q del cromosoma X. Los pigmentos M sensibles al verde y aquellos L sensibles al rojo tienen una estructura similar; sus opsinas muestran una homología de 96% en sus secuencias de aminoácidos, mientras que cada uno de estos pigmentos posee una homología de sólo 43% con la opsina del pigmento sensible al azul y las tres tienen una homología de 41% con la rodopsina. Muchos mamíferos manifiestan **discromatopsia**; esto es, sólo poseen dos pigmentos de conos, uno de onda corta y otro de onda larga. Los monos del Viejo Mundo, los simios y los seres humanos manifiestan

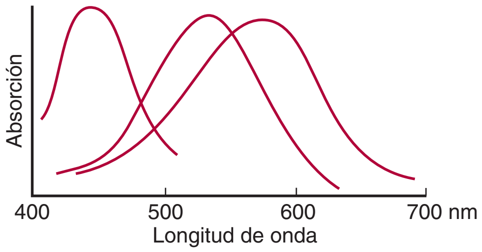


FIGURA 12-20 Espectro de absorción de los tres pigmentos de los conos en la retina humana. El pigmento S alcanza su punto máximo a 440 nm y percibe el azul; el pigmento M llega a su punto máximo a 535 nm y percibe el verde. El pigmento L alcanza su punto máximo en la porción amarilla del espectro a 565 nm, pero su espectro se extiende hasta las longitudes de onda de la percepción del rojo. (Reimpresa con autorización de Michael CR: Color vision. N Engl J Med 1973;288:724.)

tricromatopsia, con pigmentos de onda mediana y larga (probablemente gracias a que se produjo una duplicación del gen ancestral de onda larga seguida de divergencia).

En el ser humano, se conocen variaciones en el pigmento rojo de onda larga. Se sabe desde hace tiempo que las respuestas al **ajuste de Rayleigh**, las cantidades de luz roja y verde que un individuo mezcla para igualar un naranja monocromático, son bimodales. Esto se correlaciona con la evidencia reciente de que 62% de los individuos sin problemas cromáticos poseen serina en el sitio 180 de su opsina de cono de onda larga, mientras que 38% tiene alanina. La curva de absorción de los sujetos con serina en la posición 180 alcanza su punto máximo a 556.7 nm y son más sensibles a la luz roja, mientras que la curva de absorción de los individuos con alanina en la posición 180 llega a su punto máximo a 552.4 nm.

MECANISMOS NERVIOSOS

El color es gobernado por las células ganglionares que restan o agregan información de un tipo de cono a los datos de otro tipo. La transformación en las células ganglionares y el núcleo geniculado lateral, genera impulsos que pasan por los tres tipos de vías nerviosas que se proyectan hacia V1: una vía rojo-verde señala diferencias entre las respuestas de los conos L y M; una vía azul-amarilla hace lo mismo entre el cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M, y una vía de luminancia indica la suma de las respuestas de los conos L y M. Estas trayectorias se proyectan hasta las burbujas y la porción profunda de la capa 4C de V1. A partir de las burbujas y la capa cuatro, la información cromática se proyecta hacia V8. Sin embargo, no se sabe cómo V8 convierte la información cromática en sensación cromática.

OTROS ASPECTOS DE LA FUNCIÓN VISUAL

ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD

Cuando una persona pasa un tiempo considerable en un entorno luminoso y posteriormente se traslada a un ambiente semioscuro, las retinas se tornan lentamente más sensibles a la luz conforme el individuo se “acostumbra a la oscuridad”. Este decremento del umbral visual se conoce como **adaptación a la oscuridad**. Alcanza su punto máximo aproximadamente en 20 min, si bien desciende un poco más en periodos más prolongados. Por otro lado, al pasar de manera repentina de un entorno semioscuro a otro iluminado, la luz se percibe intensa y demasiado brillante hasta que los ojos se adaptan a la mayor iluminación y el umbral visual aumenta. Esta adaptación se produce a lo largo de unos 5 min y se llama **adaptación a la luz**, aunque hablando de modo estricto, corresponde sólo a la desaparición de la adaptación a la oscuridad.

La respuesta de la adaptación a la oscuridad tiene dos componentes. La primera reducción del umbral visual, que es rápida pero pequeña, es consecutiva a la adaptación de los conos a la oscuridad, puesto que cuando sólo se prueba la fóvea o la región sin bastones de la retina, el descenso se detiene. En las áreas periféricas de la retina, el decremento continúa como resultado de la adaptación de los bastones. El cambio total en el umbral entre el ojo adaptado a la luz y el ojo adaptado a la oscuridad total es enorme. Los radiólogos, los pilotos de aeronaves y otras personas que necesitan gran sensibilidad visual en la oscuridad, pueden evitar la espera de 20 min en la oscuridad hasta acostumbrarse, al usar gafas rojas mientras se encuentran en un entorno iluminado. Las longitudes de ondas luminosas en el extremo rojo del espectro estimulan ligeramente los bastones, mientras permiten a los conos funcionar bastante bien. Por tanto, un individuo con anteojos rojos, puede ver en la luz brillante durante el lapso que tardan los bastones en acostumbrarse a la oscuridad.

El tiempo necesario para la adaptación a la oscuridad depende de modo parcial del tiempo indispensable para llenar los depósitos de rodopsina; en la luz brillante, gran parte del pigmento se desintegra de manera continua y se necesita algún tiempo en la oscuridad para que se acumule la cantidad necesaria para una función óptima de los bastones. No obstante, la adaptación a la oscuridad también se produce en los conos e indudablemente participan otros factores.

FRECUENCIA CRÍTICA DE FUSIÓN

La habilidad de resolución temporal del ojo se mide por medio de la **frecuencia crítica de fusión** (**CFF**), la cual se refiere a la velocidad máxima a la cual puede repetirse un estímulo intermitente sin percibirse como continuo. Los estímulos con mayor frecuencia en comparación con la frecuencia crítica de fusión, se perciben como estímulos continuos. Las películas cinematográficas se mueven porque los cuadros aparecen a una frecuencia mayor que la frecuencia crítica de fusión y la película parpadea cuando el proyector es más lento.

CAMPOS VISUALES Y VISIÓN BINOCULAR

El campo visual de cada ojo es el fragmento del mundo exterior que puede ver ese ojo. Desde el punto de vista teórico, aquel debe ser circular, pero en realidad se halla dividido en su porción medial por la nariz y, en su parte superior, por el techo de la órbita (fig. 12-21). En el diagnóstico neurológico, es importante dibujar un mapa de los campos visuales. Para realizar el mapa de las áreas periféricas de los campos visuales, se utiliza un instrumento llamado **perímetro** y el procedimiento se denomina

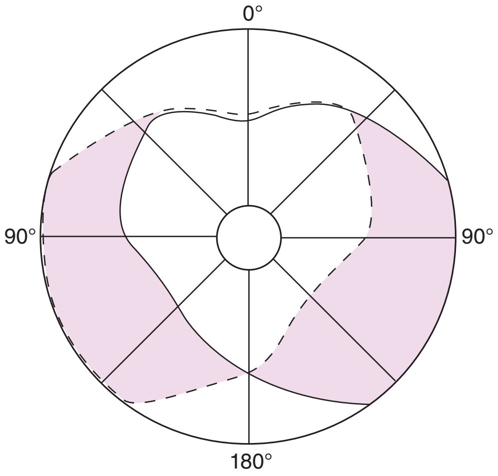


FIGURA 12-21 **Campos visuales monocular y binocular.** La línea punteada encierra al campo visual del ojo izquierdo; la línea sólida, la del ojo derecho. El área común (zona clara con forma de corazón en el centro) se observa con visión binocular. Las áreas de color se muestran con visión monocular.

perimetría. Se cubre un ojo mientras el otro se fija en un punto central. A continuación, se mueve un objeto pequeño hacia este punto central a lo largo de ciertos meridianos y se anota el sitio donde el individuo ve por primera vez el objeto en grados de arco, alejándose del punto central (fig. 12-21). El mapa de los campos visuales centrales se elabora con una **pantalla tangente**, la cual es una pantalla de fieltro negro; a través de esta última, se desplaza un objeto blanco. De esta manera es posible delimitar el punto ciego y los **escotomas objetivos** (puntos ciegos por enfermedades), al indicar los sitios donde el objeto aparece y desaparece.

La zona central de los campos visuales de ambos ojos coincide; por ello, cualquier objeto en esta área del campo visual se observa con **visión binocular**. Los impulsos formados en ambas retinas por los rayos luminosos provenientes de un objeto, se fusionan a nivel cortical hasta formar una sola imagen (**fusión**). Los puntos de la retina donde debe caer la imagen de un objeto para que se vea de manera binocular como un solo objeto, se denominan **puntos correspondientes**. Si un ojo se desplaza con delicadeza fuera de la línea mientras observa fijamente un objeto ubicado en el centro del campo visual, se produce visión doble (**diplopía**). La imagen en la retina del ojo desplazado ya no cabe en el punto correspondiente. Cuando las imágenes visuales no caben en los puntos correspondientes de la retina, se genera estrabismo (recuadro clínico 1-3).

La visión binocular tiene una función muy importante en la percepción de la profundidad. No obstante, dicha percepción también posee numerosos componentes monoculares, como el tamaño relativo de los objetos, el grado de inclinación con el que se observan, sus sombras y, para los objetos en movimiento, su traslación en relación con otro (paralaje de movimiento).

CONSECUENCIAS DE LAS LESIONES EN LAS VÍAS ÓPTICAS

En la figura 12-4, se muestra la estructura anatómica de las trayectorias que van desde los ojos hasta el encéfalo. Las lesiones situadas en estas vías se pueden ubicar con gran precisión gracias a los efectos que provocan en los campos visuales.

Las fibras de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan en el quiasma óptico, de manera que las fibras de las vías ópticas corresponden a las de la mitad temporal de una retina y la mitad nasal de la otra. En otras palabras, cada vía óptica abarca la mitad del campo visual. Por tanto, la lesión que interrumpe un nervio óptico provoca ceguera en ese ojo, pero una lesión en una vía óptica causa ceguera en la mitad del campo visual (fig. 12-4). Esta anomalía se clasifica como **hemianopsia** (ceguera de la mitad) **homónima** (del mismo lado en ambos campos visuales). Las lesiones del quiasma óptico, como tumores hipofisarios que salen de la silla turca, destruyen las fibras de ambas porciones nasales de las retinas, con generación de **hemianopsia heterónima** (lado opuesto de los campos visuales). Dado que las fibras de las máculas se ubican en la parte posterior del quiasma óptico, aparecen escotomas hemianópticos antes de perder por completo la vista en ambas hemirretinas. Las demás alteraciones de los campos visuales se subclasifican en bitemporales, binasales, derechas o izquierdas.

Las fibras del nervio óptico de los cuadrantes retinianos superiores que abarcan la vista de la mitad inferior del campo visual, terminan en la mitad medial del cuerpo geniculado lateral, mientras que las fibras de los cuadrantes retinianos inferiores finalizan en la mitad lateral. Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del cuerpo geniculado lateral terminan en el labio superior de la fisura calcarina y las de la mitad lateral lo hacen en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral que abarcan la visión macular, se separan de aquellas que abarcan la visión periférica y finalizan en un punto más posterior en los labios de la fisura calcarina (fig. 12-5). Gracias a esta disposición anatómica, las lesiones del lóbulo occipital, producen anomalías cuadránticas de los campos visuales (cuadrante superior e inferior de cada mitad de los campos visuales). Asimismo en las lesiones occipitales, es frecuente la pérdida de la visión periférica con **visión macular intacta** (fig. 12-4), puesto que la representación macular es independiente de la de los campos visuales y muy grande en relación con la de los campos periféricos. Por tanto, las lesiones occipitales se deben extender de manera considerable para destruir la visión tanto macular como periférica. En el ser humano, la destrucción bilateral de la corteza occipital provoca ceguera subjetiva. Sin embargo, se acompaña de **vista ciega** apreciable, esto es, de respuestas residuales a los estímulos visuales aunque no lleguen a la conciencia. Por ejemplo, cuando se pide a estos individuos que adivinen la ubicación de un estímulo durante la perimetría, responden con mucha mayor precisión de lo que puede explicarse por el azar. También discriminan de manera considerable el movimiento, el parpadeo, la orientación e incluso el color. Es posible generar un sesgo similar de las respuestas por medio del estímulo de áreas ciegas en los pacientes con hemianopsia por lesiones de la corteza visual.

Las fibras de la región pretectal que abarcan la contracción pupilar refleja al iluminar el ojo, abandonan las vías ópticas cerca de los cuerpos geniculados. De esta manera, la ceguera con conservación del reflejo luminoso pupilar suele ser consecutiva a lesiones bilaterales por detrás de la vía óptica.

MOVIMIENTOS OCULARES

El ojo se mueve dentro de la órbita gracias a seis músculos (fig. 12-22). Éstos son inervados por los nervios motor ocular común, patético y motor ocular externo. Los músculos oblicuos jalan en sentido medial, por lo que sus acciones varían según la posición del ojo. Cuando este último gira en sentido nasal, el músculo oblicuo inferior lo eleva y el superior lo deprime. Si gira en sentido lateral, el músculo recto superior lo eleva y el recto inferior lo deprime.

Gran parte del campo visual es binocular; por ello, se necesita gran coordinación de los movimientos de ambos ojos para que las imágenes caigan en todo momento en los puntos correspondientes de ambas retinas, lo cual evita la diplopía.

Hay cuatro tipos de movimientos oculares, cada uno regulado por un sistema nervioso distinto pero compartiendo la misma vía final común: las neuronas motoras que inervan a los músculos oculares externos. Las **sacudidas oculares** son pequeños movimientos entrecortados repentinos que ocurren cuando la mirada cambia de un objeto a otro. Trasladan nuevos objetos de interés hacia la fóvea y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los **movimientos de persecución visual** son los de rastreo; éstos se producen cuando los ojos siguen un objeto que se mueve. Los **movimientos vestibulares** corresponden a ajustes generados en respuesta a los estímulos iniciados en los conductos semicirculares y mantienen la vista fija conforme la cabeza se mueve. Los **movimientos de convergencia** acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano. Es clara la similitud entre un sistema de rastreo elaborado por el ser humano en una plataforma inestable, como un barco: las sacudidas oculares buscan objetivos visuales; los de búsqueda los siguen conforme se desplazan, y los movimientos vestibulares estabilizan el dispositivo de rastreo mientras se desplaza la plataforma donde se coloca el dispositivo (esto es, la cabeza). En los primates, estos movimientos oculares dependen de una corteza visual íntegra. Las sacudidas oculares se programan en la corteza frontal y los colículos superiores y, los movimientos de búsqueda, en el cerebelo.

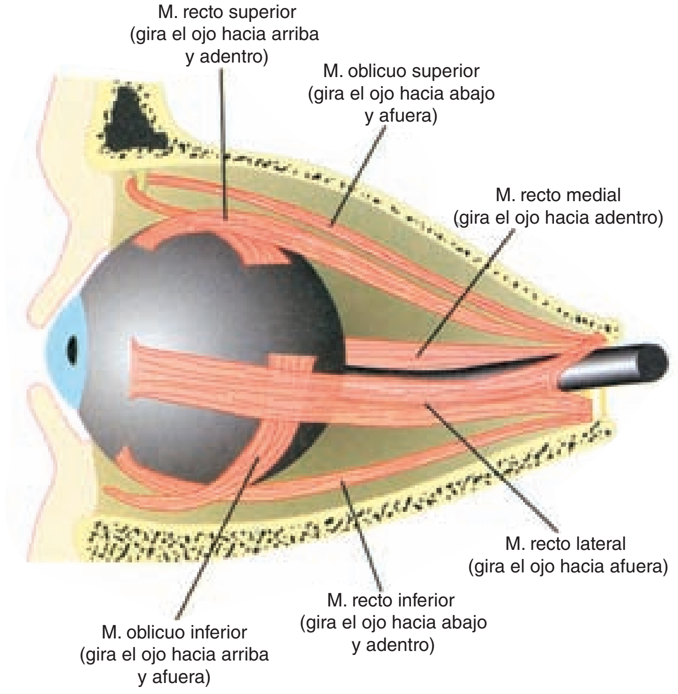

M. recto superior (gira el ojo hacia arriba y adentro)
M. oblicuo superior (gira el ojo hacia abajo y afuera)
M. recto medial (gira el ojo hacia adentro)
M. recto lateral (gira el ojo hacia afuera)
M. recto inferior (gira el ojo hacia abajo y adentro)
M. oblicuo inferior (gira el ojo hacia arriba y afuera)

FIGURA 12-22 Músculos extraoculares que participan en las seis posiciones cardinales de la mirada. La aducción del ojo se encuentra a cargo del músculo recto medial, y la abducción es posible gracias al músculo recto lateral. El ojo en aducción se eleva por la actividad del músculo oblicuo inferior y se deprime gracias al músculo oblicuo superior; el ojo en abducción es elevado por el músculo recto superior y es deprimido por el músculo recto inferior. (Tomada de Squire LR, et al [editores]: *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.)

COLÍCULOS SUPERIORES

Éstos regulan las sacudidas oculares y son inervados por fibras M de la retina. Reciben también una inervación extensa de la corteza cerebral. Cada colículo superior posee un mapa del espacio visual, otro de la superficie corporal y uno más del sonido en el espacio. Existe, además, un mapa motor que se proyecta en las regiones del tallo cerebral, las cuales regulan los movimientos oculares. También se conocen proyecciones a través de la vía tectopontina hasta el cerebelo y la vía tectoespinal hasta las áreas que participan en los movimientos reflejos de cabeza y cuello. Los colículos superiores actúan de modo constante al alinear los ojos y poseen uno de los mayores índices de riego y metabolismo de cualquier región del cerebro.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las principales partes del ojo comprenden la esclerótica (cubierta protectora), la córnea (transfiere los rayos luminosos), la coroides (nutrición), la retina (células receptoras), el cristalino y el iris.
- La vía visual abarca desde los conos y los bastones hasta las células bipolares, las células ganglionares y, posteriormente a través de la vía óptica, el cuerpo geniculado lateral talámico y el lóbulo occipital de la corteza cerebral. Las fibras de cada hemirretina nasal se entrecruzan en el quiasma óptico; las fibras de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman la vía geniculocalcarina.
- La inclinación de los rayos luminosos (refracción) hace posible enfocar una imagen precisa en la retina. La luz es refractada en la superficie anterior de la córnea y en las superficies anterior y posterior del cristalino. La curvatura del cristalino aumenta para llevar los rayos divergentes de los objetos cercanos a un foco de la retina, proceso llamado acomodación.
- En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos provienen de un foco ubicado detrás de la retina. En la miopía, el diámetro anteroposterior del globo ocular es demasiado largo. El astigmatismo constituye un problema frecuente en el cual la curvatura de la córnea no es uniforme. La presbicia es la falta de acomodación para la visión próxima. El estrabismo consiste en desviar los ojos para corregir la agudeza visual.
- Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye del interior al exterior. Cuando la luz choca con el segmento exterior, algunos conductos de sodio se cierran y la célula se hiperpolariza.
- En respuesta a la luz, las células horizontales se hiperpolarizan; las células bipolares se hiperpolarizan o despolarizan y las células amacrinas se despolarizan formando espigas que actúan como potenciales

generadores de las espigas propagadas originadas en las células ganglionares.

- Las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a estímulos en sus campos receptores con centros de encendido y entornos inhibidores o centros de apagado y entornos excitadores. Las neuronas en otras capas se denominan células simples cuando reaccionan a las barras de luz, las líneas o los márgenes, pero sólo cuando poseen cierta orientación. Las células complejas también necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero dependen menos de la ubicación del estímulo en el campo visual.
- Las proyecciones de V1 se dividen en una vía dorsal o parietal (que funciona principalmente con movimiento) y otra vía ventral o temporal (participa en la conformación y el reconocimiento de formas y rostros).
- El descenso del umbral visual después de pasar un periodo prolongado en una habitación oscura, se denomina adaptación a la oscuridad.
- La teoría de Young-Helmholtz de la visión cromática propone la existencia de tres tipos de conos y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; la sensación de determinado color depende de la frecuencia relativa de los impulsos de cada uno de estos sistemas de conos.
- Las sacudidas oculares (movimientos entrecortados repentinos) se producen cuando la mirada cambia de un objeto a otro, y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los movimientos uniformes de búsqueda son movimientos de rastreo al seguir con la mirada un objeto que se mueve. Los movimientos vestibulares ocurren como respuesta a los estímulos en los conductos semicirculares para conservar la vista fija mientras la cabeza se mueve. Los movimientos de convergencia acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El examen visual de un hombre de 80 años de edad revela que tiene menor habilidad para observar objetos en los cuadrantes superior e inferior de los campos visuales izquierdos de ambos ojos, pero aún puede ver en las regiones centrales del campo visual. El diagnóstico es:
   A) escotoma central
   B) hemianopsia heterónima sin lesión macular
   C) lesión del quiasma óptico
   D) hemianopsia homónima sin lesión macular
   E) retinopatía

2. La acomodación visual incluye:
   A) aumento en la tensión de los ligamentos del cristalino
   B) disminución en la curvatura del cristalino
   C) relajación del esfínter del músculo del iris
   D) contracción del músculo ciliar
   E) elevación de la presión intraocular

3. La fóvea del ojo:
   A) tiene el menor umbral luminoso
   B) es la región con la mayor agudeza visual
   C) contiene conos únicamente rojos y verdes
   D) posee sólo bastones
   E) se ubica sobre la cabeza del nervio óptico

4. ¿Cuáles de las siguientes partes del ojo tienen la mayor concentración de bastones?
   A) cuerpo ciliar
   B) iris
   C) papila óptica
   D) fóvea
   E) región parafóvea

5. La secuencia correcta de los acontecimientos que participan en la fototransducción en los conos y los bastones en respuesta a la luz es:
   A) activación de la transducina, menor liberación de glutamato, cambios estructurales de la rodopsina, cierre de los conductos de sodio y decremento del cGMP intracelular
   B) menor liberación de glutamato, activación de la transducina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y cambios estructurales en la rodopsina
   C) cambios estructurales en la rodopsina, disminución del cGMP intracelular, menor liberación del glutamato, cierre de los conductos de sodio y activación de la transducina
   D) cambios estructurales en la rodopsina, activación de la transducina, reducción del cGMP intracelular, cierre de los conductos de sodio y menor liberación de glutamato
   E) activación de la transducina, cambios estructurales en la rodopsina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y menor liberación de glutamato

6. La vitamina A es precursor para la síntesis de:
   A) somatostatina
   B) retineno$_1$
   C) pigmento del iris
   D) escotopsina
   E) humor acuoso

7. La visión cromática anómala es 20 veces más frecuente en el varón en comparación con la mujer puesto que la mayoría de los casos es producida por una alteración del:
   A) gen dominante en el cromosoma Y
   B) gen recesivo en el cromosoma Y
   C) gen dominante en el cromosoma X
   D) gen recesivo en el cromosoma X
   E) gen recesivo en el cromosoma 22

8. ¿Cuál de los siguientes no participa en la visión cromática?
   A) activación de una vía que señala diferencias entre las respuestas del cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M
   B) las capas geniculadas 3 a 6
   C) la vía P
   D) el área V3A de la corteza visual
   E) el área V8 de la corteza visual

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Chiu C, Weliky M: Synaptic modification by vision. Science 2003;300:1890.

Dowling JE: Organization of vertebrate retinas. Invest Ophthalmol 1970;9:655

Dowling JE: *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Belknap, 1987.

Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. Annu Rev Neurosci 2003;26:181.

Hubel DH: *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library, 1988.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Lamb TD: Electrical responses of photoreceptors. In: *Recent Advances in Physiology*. No.10. Baker PF (editor). Churchill Livingstone, 1984.

LeVay S, Hubel DH, Wiesel TN: The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. J Comp Neurol 1975;159:559.
Logothetis N: Vision: A window on consciousness. Sci Am 1999;281:99.
Oyster CW: *The Human Eye: Structure and Function. Sinauer*, 1999.
Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.
Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.

CAPÍTULO
13

Audición y equilibrio

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes y las funciones del oído externo, el oído medio y el oído interno.
- Describir cómo los movimientos de las moléculas en el aire son convertidos en impulsos generados en las células ciliares en la cóclea.
- Seguir el trayecto de los impulsos auditivos en las vías neurales desde las células ciliares cocleares hasta la corteza auditiva y describir la función de la corteza auditiva.
- Explicar de qué manera el tono, la intensidad y el timbre son codificados en las vías auditivas.
- Describir las diversas modalidades de sordera.
- Explicar de qué manera los receptores de los conductos semicirculares detectan la aceleración rotativa y cómo los receptores presentes en el sáculo y en el utrículo perciben la aceleración lineal.
- Enunciar los principales impulsos sensitivos que proporcionan la información sintetizada en el cerebro en cuanto a la posición del cuerpo en el espacio.

INTRODUCCIÓN

Los receptores para dos modalidades sensitivas, la audición y el equilibrio, están alojados en el oído. El oído externo, el oído medio y la cóclea del oído interno se ocupan de la audición. Los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído interno intervienen en el equilibrio. Los receptores presentes en los conductos semicirculares detectan la aceleración rotativa; los receptores que se encuentran en el utrículo perciben la aceleración lineal en la dirección horizontal y los receptores en el sáculo detectan la aceleración lineal en la dirección vertical. Los receptores para la audición y el equilibrio son las células ciliares, de las cuales seis grupos se hallan en cada oído interno: uno en cada uno de los tres conductos semicirculares, otro en el utrículo, uno más en el sáculo y otro en la cóclea.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

OÍDO EXTERNO Y OÍDO MEDIO

El oído externo hace converger las ondas de sonido en el **meato auditivo externo** (fig. 13-1). En algunos animales, las orejas pueden moverse como antenas de radar para orientarse hacia el sonido. Desde el meato auditivo externo, las ondas de sonido pasan hacia dentro hasta la **membrana timpánica** (tímpano).

El oído medio es una cavidad llena de aire en el hueso temporal, la cual se abre a través del **conducto auditivo** (trompa de Eustaquio) hacia la nasofaringe y, a través de ésta, al exterior. La trompa de Eustaquio suele estar cerrada, pero durante la deglución, la masticación y los bostezos, se abre para conservar ecualizada la presión del aire en los dos lados de la membrana simpática. Los tres **huesecillos auditivos**, el **martillo**, el **yunque** y el **estribo**, están localizados en el oído medio (fig. 13-2). El **manubrio** (mango del martillo) se adhiere a la parte posterior de la membrana timpánica. Su cabeza se encuentra adherida a la pared del oído medio y, su prolongación corta, al yunque, el cual, a su vez, se articula con la cabeza del estribo. El estribo se denomina así por su semejanza con el objeto del mismo nombre. La **base del estribo**, a través de un ligamento anular, se inserta en las paredes de la **ventana oval**. En el oído medio, se sitúan dos músculos esqueléticos pequeños, el **tensor del tímpano** y el **músculo del estribo**. La contracción del primero tira

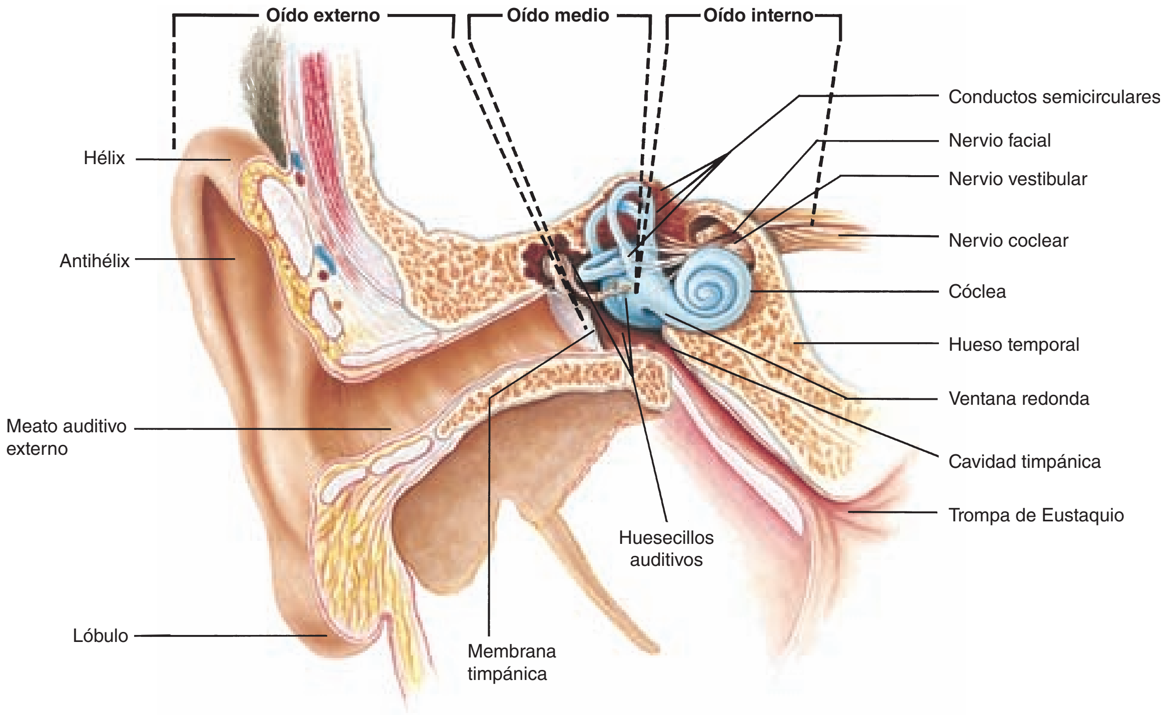

Oído externo
Oído medio
Oído interno
Hélix
Antihélix
Meato auditivo externo
Lóbulo
Membrana timpánica
Huesecillos auditivos
Conductos semicirculares
Nervio facial
Nervio vestibular
Nervio coclear
Cóclea
Hueso temporal
Ventana redonda
Cavidad timpánica
Trompa de Eustaquio

FIGURA 13-1 **Las estructuras de las porciones externa, media e interna del oído humano.** Para aclarar las relaciones, se ha girado levemente la cóclea y se han omitido los músculos del oído medio. (Tomada de Fox SI, *Human Physiology*, McGraw-Hill, 2008.)

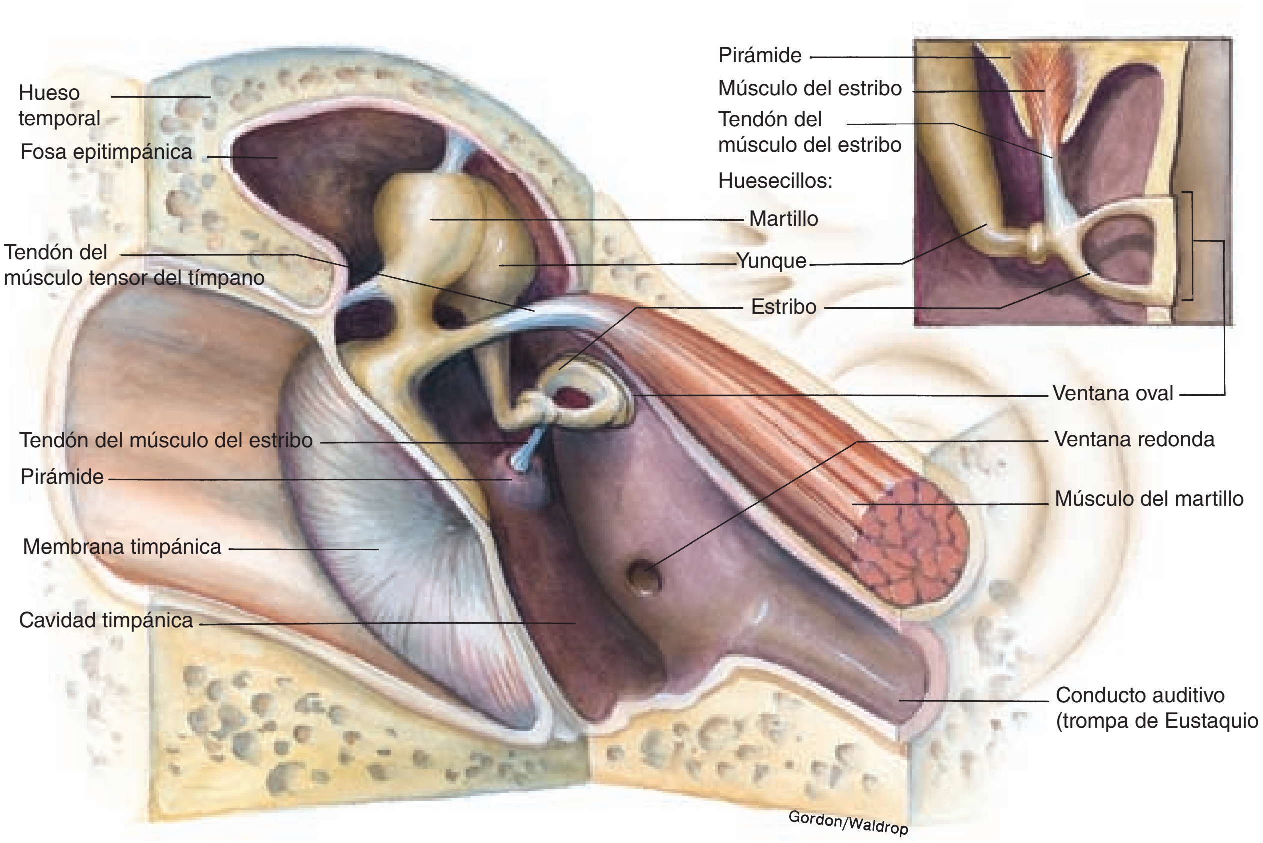

Hueso temporal
Fosa epitimpánica
Tendón del músculo tensor del tímpano
Tendón del músculo del estribo
Pirámide
Membrana timpánica
Cavidad timpánica
Pirámide
Músculo del estribo
Tendón del músculo del estribo
Huesecillos:
Martillo
Yunque
Estribo
Ventana oval
Ventana redonda
Músculo del martillo
Conducto auditivo (trompa de Eustaquio
Gordon/Waldrop

FIGURA 13-2 **Vista interna del oído medio.** Se indican las ubicaciones de los músculos auditivos insertados en los huesecillos del oído medio. (Tomada de Fox SI, *Human Physiology*, McGraw-Hill, 2008.)

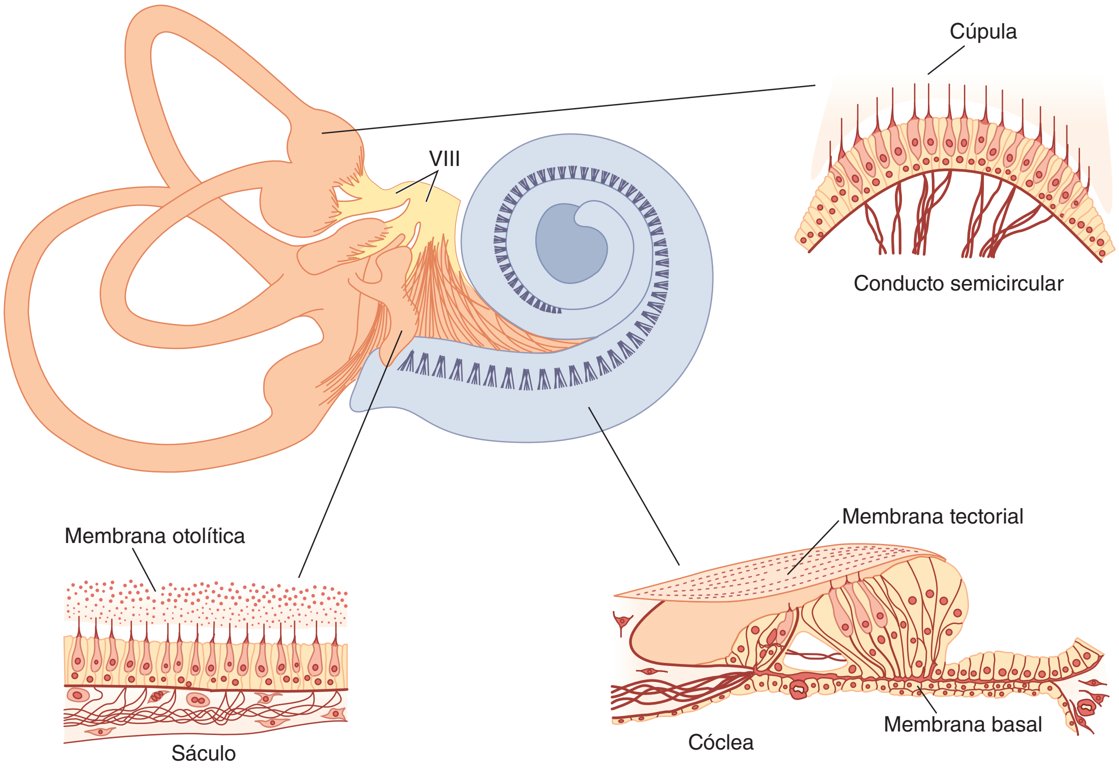


FIGURA 13-3 **Esquema del oído interno humano que muestra el laberinto membranoso con amplificaciones de las estructuras en las cuales están embebidas las células ciliares.** El laberinto membranoso se halla suspendido en la perilinfa y lleno de endolinfa rica en iones potasio que baña los receptores. Las células ciliares (oscurecidas para resaltarlas) se encuentran en diferentes disposiciones características de los órganos receptores. Los tres conductos semicirculares son sensibles a las aceleraciones angulares que deflexionan la cúpula gelatinosa y que se vincula con las células ciliares. En la cóclea, las células ciliares forman una espiral sobre la membrana basal del órgano de Corti. Los sonidos transmitidos en el aire movilizan la membrana timpánica, tal movimiento se transmite a la cóclea por medio de los huesecillos del oído medio. Este fenómeno flexiona la membrana hacia abajo y hacia arriba. Las células ciliares en el órgano de Corti son estimuladas por el movimiento de corte. Los órganos otolíticos (sáculo y utrículo) son sensibles a la aceleración lineal en los planos vertical y horizontal. Las células ciliadas se encuentran adheridas a la membrana otolítica. VIII, octavo par craneal, con división auditiva y vestibular. (Reproducida con autorización de Hudspeth AJ: How the ear's works work. Nature 1989;341:397. Copyright © 1989 by Macmillan Magazines.)

del manubrio del martillo hacia el lado interno y disminuye las vibraciones de la membrana timpánica; la contracción del segundo tira de la base del estribo fuera de la ventana oval. Más adelante se analizan con más detalle las funciones de los huesecillos y los músculos.

OÍDO INTERNO

El oído interno (**laberinto**) está constituido por dos porciones, una dentro de la otra. El **laberinto óseo** es una serie de conductos que se encuentra en la región petrosa del **hueso temporal**. En el interior de estos conductos, rodeado por un líquido llamado **perilinfa**, se halla el **laberinto membranoso** (fig. 13-3). Esta estructura membranosa duplica aproximadamente la forma de los conductos óseos. Está llena de un líquido rico en iones potasio (K^+) denominado **endolinfa**, y no hay comunicación alguna entre los espacios que contienen endolinfa y los que se llenan de perilinfa.

CÓCLEA

La porción coclear del laberinto es un tubo enrollado, el cual, en seres humanos, tiene una longitud de 35 mm que forma dos giros de dos y tres cuartos. En toda su longitud, la membrana basal y la membrana de Reissner dividen la cóclea en tres cámaras o **rampas** (fig. 13-4). La **rampa vestibular** superior y la **rampa timpánica** inferior contienen perilinfa y se comunican entre sí en el vértice de la cóclea, a través de un pequeño orificio denominado **helicotrema**. En la base de la cóclea, la rampa vestibular termina en la ventana oval, la cual está cerrada con la placa basal del estribo. La rampa timpánica termina en la **ventana redonda**, un orificio presente en la pared interna del oído medio que se encuentra cerrado por la **membrana timpánica secundaria** flexible. La **rampa media**, la cámara coclear media, se continúa con el laberinto membranoso y no se comunica con las otras dos rampas.

ÓRGANO DE CORTI

Esta estructura, situada en la membrana basal del **órgano de Corti**, contiene las células ciliares, las cuales constituyen los receptores auditivos. Este órgano se extiende desde el vértice hasta la base de la cóclea y, por consiguiente, tiene una forma espiral. Las proyecciones de las células ciliares perforan la **lámina reticular** membranosa que es sostenida por las **células de los pilares** o **los bastoncillos de Corti** (fig. 13-4).

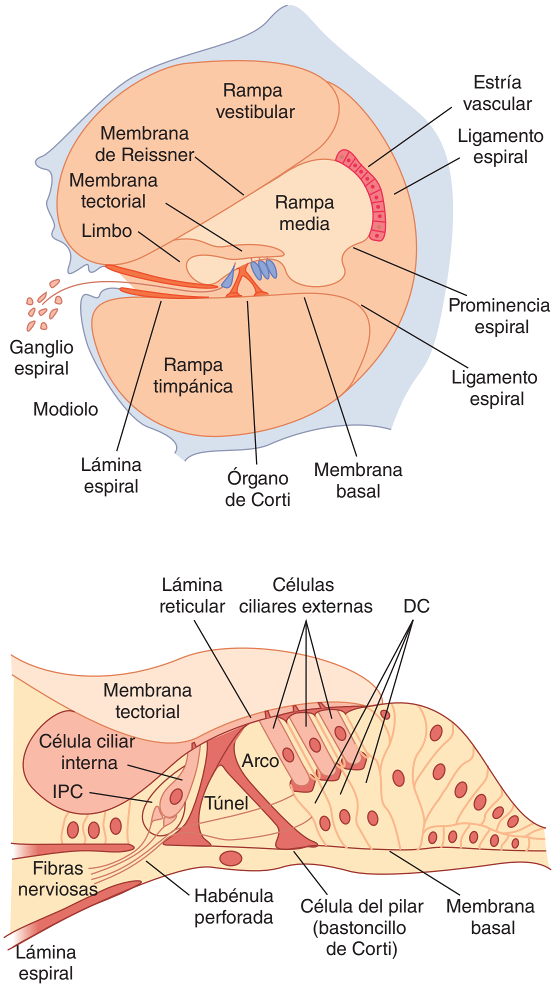


FIGURA 13-4 **Arriba: corte transversal de la cóclea, que muestra el órgano de Corti y las tres rampas de la cóclea. Abajo: estructura del órgano de Corti, según aparece en el giro basal de la cóclea.** DC, células falángicas externas (células de Deiters) que brindan soporte a las células ciliares externas; IPC, célula falángica interna, la cual brinda soporte a la célula ciliar interna. (Reproducida con autorización de Pickels JO: *An Introduction to the Physiology of Hearing,* 2nd ed. Academic Press, 1988.)

Las células ciliares están dispuestas en cuatro filas: tres filas de **células ciliares externas** laterales del túnel formado por los bastoncillos de Corti y otra fila de **células ciliares internas** mediales al túnel. Se conocen unas 20 000 células ciliares externas y 3 500 células ciliares internas en cada cóclea humana. La **membrana tectorial** elástica es delgada y viscosa y cubre las hileras de células ciliares, así como en las que están embebidas las puntas de los cilios de las células ciliares externas, pero no de las internas. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas que se ramifican alrededor de las bases de sus células ciliares se hallan en el **ganglio espiral** dentro del **modiolo**, el centro óseo alrededor del cual se enrolla la cóclea. Noventa a noventa y cinco por ciento de estas neuronas sensitivas inervan las células ciliares internas; sólo 5 a 10% inerva las células ciliares externas más numerosas y cada neurona sensitiva inerva varias células ciliares externas. Por lo contrario, la mayoría de las fibras eferentes en el nervio auditivo termina en las células ciliares externas más que en las internas. Los axones de las neuronas aferentes que inervan las células ciliares forman la **división auditiva** (**coclear**) del VIII par craneal.

En la cóclea, las uniones fijas entre las células ciliares y las células falángicas adyacentes impiden que la endolinfa llegue desde las bases de las células. Sin embargo, la membrana basal es relativamente permeable a la perilinfa en la rampa timpánica y, como consecuencia, el túnel del órgano de Corti y las bases de las células ciliares están bañados de perilinfa. Dado que las uniones intercelulares son similares, la disposición es parecida a las células ciliares en otras partes del oído interno, es decir, los filamentos de las células ciliares están bañados de endolinfa, en tanto sus bases están cubiertas por perilinfa.

CONDUCTOS SEMICIRCULARES

A cada lado de la cabeza, los conductos semicirculares se hallan dispuestos en sentido perpendicular entre sí, de manera que están orientados en tres planos espaciales. Dentro de los conductos óseos, los conductos membranosos se encuentran suspendidos en perilinfa. Una estructura receptora, la **cresta ampollar o acústica**, está situada en el extremo expandido (**ampolla**) de cada uno de los conductos membranosos. Cada cresta consta de células ciliares y células de soporte (sustentaculares) levantadas por un tabique gelatinoso (**cúpula**) que encierra y aísla la ampolla (fig. 13-3). Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la cúpula y las bases de las células se hallan en contacto íntimo con las fibras aferentes de la **división vestibular** del VIII par.

UTRÍCULO Y SÁCULO

Dentro de cada laberinto membranoso, en el suelo del utrículo, se encuentra un **órgano otolítico** (**mácula**). Otra mácula está situada en la pared del sáculo en una posición semivertical. La mácula contiene células de soporte y células ciliares, rodeadas por una membrana otolítica en la cual están incrustados cristales de carbonato de calcio, los **otolitos** (fig. 13-3). Estos últimos, los cuales también se denominan **otoconios** o **polvo ótico**, tienen una longitud que fluctúa entre 3 y 19 μm en el ser humano y son más densos que la endolinfa. Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la membrana. Las fibras nerviosas de las células ciliares se unen a las de las crestas en la división vestibular del VIII par.

CÉLULAS CILIARES

ESTRUCTURA

Según se señaló antes, los receptores sensitivos presentes en el oído constan de seis parches de células ciliares en el laberinto membranoso. Las células ciliares del órgano de Corti emiten las señales para la audición; las células ciliares del utrículo transmiten las señales de la aceleración horizontal; las células ciliares del sáculo emiten las señales de aceleración vertical; y una placa en cada uno de los tres conductos semicirculares envían las señales de la aceleración rotativa. Estas células ciliares tienen una estructura común (fig. 13-5). Cada una está incrustada en un epitelio constituido por células de soporte y el extremo basal se encuentra en contacto íntimo con las neuronas aferentes. Proyectándose desde el extremo apical, se hallan 30 a 150 proyecciones con forma de bastón, o cilios. Excepto en la cóclea, uno de éstos,

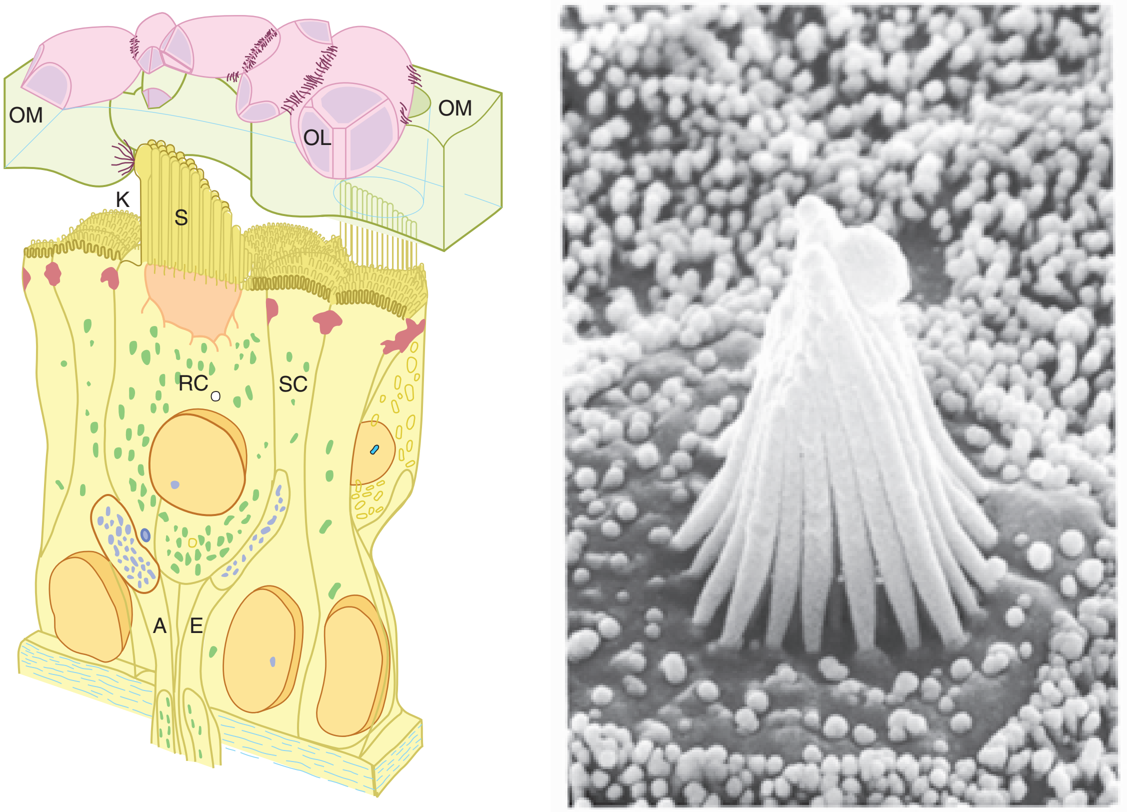


FIGURA 13-5 **Izquierda:** estructura de una célula ciliar en el sáculo. Las células ciliares en el laberinto membranoso del oído tienen una estructura común y cada una se encuentra dentro de un epitelio de células de soporte (SC), sobre las cuales se encuentra una membrana otolítica (OM) incrustada de cristales de carbonato de calcio, los otolitos (OT). Desde el extremo apical se proyectan prolongaciones de forma de bastón, o células ciliares (RC), en contacto con las fibras nerviosas aferentes (A) y eferentes (E). Excepto en la cóclea, uno de éstos, el **cinocilio** (K), es un cilio verdadero pero no móvil con nueve pares de microtúbulos alrededor de su periferia y un par central de microtúbulos. Las otras prolongaciones, los **estereocilios** (S), se encuentran en todas las células ciliares; tienen centros de filamentos de actina cubiertos con isoformas de miosina. Dentro del racimo de prolongaciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan de altura de manera progresiva; en todo el eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura. (Reproducida con autorización de Hillman DE: Morphology of peripheral and central vestibular systems. En: Llinas R, Precht W [editors]: *Frog Neurobiology*. Springer, 1976.) **Derecha:** microfotografía electrónica de barrido de las prolongaciones de una célula ciliar en el sáculo. Se ha retirado la membrana otolítica. Las pequeñas proyecciones alrededor de la célula ciliar son microvellosidades que se encuentran en la célula de soporte. (Cortesía de AJ Hudspeth.)

el **cinocilio**, es un cilio verdadero pero no móvil; éste contiene nueve pares de microtúbulos alrededor de su perímetro y un par central de microtúbulos. Es una de las proyecciones más largas y muestra un extremo con forma de palo. El cinocilio desaparece en las células ciliares de la cóclea de los mamíferos adultos. Sin embargo, las otras proyecciones, denominadas **estereocilios**, se observan en todas las células ciliares. Éstos poseen centros que constan de filamentos paralelos de actina. Esta última se encuentra recubierta por diversas isoformas de miosina. Dentro del racimo de proyecciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan su altura de manera progresiva; a lo largo del eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura.

RESPUESTAS ELÉCTRICAS

El potencial de membrana en reposo de las células ciliares es aproximadamente de −60 mV. Cuando los estereocilios son empujados hacia el cinocilio, el potencial de membrana disminuye a cerca de −50 mV. Si el haz de proyecciones es impulsado en la dirección opuesta, la célula se hiperpolariza. El desplazamiento de los filamentos en una dirección perpendicular a este eje no produce ningún cambio en el potencial de membrana, en tanto el desplazamiento de los filamentos en sentidos intermedios entre estas dos direcciones produce despolarización o hiperpolarización, las cuales son proporcionales al grado en que la dirección se dirige hacia el cinocilio o se aleja del mismo. Por consiguiente, los filamentos ciliares suministran un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana, los cuales son proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos del cilio.

GÉNESIS DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN EN LAS FIBRAS NERVIOSAS AFERENTES

Unos filamentos muy finos llamados **uniones de las puntas** (fig. 13-6), las cuales fijan la punta de cada estereocilio al lado de su circunvecino más alto y, en la unión, hay conductos de catión en el filamento más alto, los cuales al parecer son sensibles a los estímulos mecánicos. Cuando los cilios más cortos son empujados hacia los más altos, aumenta el tiempo de abertura de estos conductos. El ion potasio (el catión más abundante en la endolinfa)

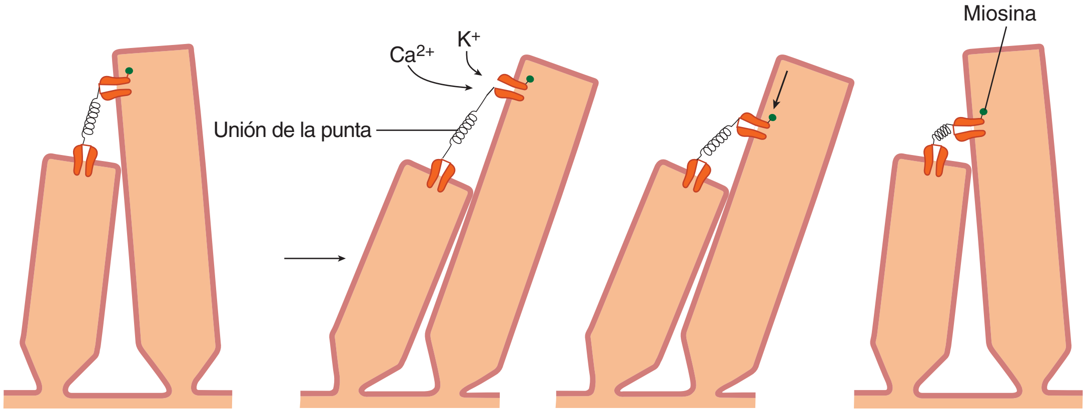


FIGURA 13-6 Representación esquemática del papel que desempeñan las uniones de la punta en las respuestas de las células ciliares. Cuando un estereocilio es empujado hacia el estereocilio más alto, la línea de la punta es distendida y abre un conducto iónico en su vecino más alto. El conducto adjunto al parecer moviliza hacia abajo al estereocilio más alto mediante un motor molecular, de manera que se libera la tensión en la unión de la punta. Cuando los cilios regresan a la posición de reposo, el motor se mueve de nuevo arriba hacia el estereocilio. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM [editors]: *Principles of Neuroscience*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

y el ion calcio (Ca^{2+}) entran a través del conducto y producen la despolarización. Todavía hay considerable incertidumbre con respecto a los fenómenos subsiguientes. Sin embargo, una hipótesis plantea que un motor molecular en el siguiente vecino más alto desplaza el conducto hacia la base, liberando la tensión en la unión de las puntas (fig. 13-6). Esto hace que el conducto se cierre y haga posible restablecer el estado de reposo. El motor al parecer funciona a base de miosina. La despolarización de las células ciliares hace que liberen un neurotransmisor, probablemente glutamato, el cual inicia la despolarización de las neuronas aferentes circunvecinas.

El ion potasio que entra en las células ciliares a través de los conductos de catión sensibles a estímulos mecánicos es reciclado (fig. 13-7). Tal ion se interna en las células de soporte y luego pasa a las otras células de soporte por medio de las uniones desmosómicas. En la cóclea, finalmente llega a la estría vascular y es secretado de nuevo hacia la endolinfa para completar el ciclo.

Los filamentos de las células ciliares se proyectan hacia la endolinfa, mientras las bases son bañadas por la perilinfa. Esta disposición es necesaria para la producción normal de los potenciales generadores. La perilinfa se forma principalmente a partir del plasma. Por otra parte, la endolinfa es producida en la rampa media por la estría vascular y posee una elevada concentración de iones potasio y una baja concentración de iones sodio (Na^+) (fig. 13-7). Las células presentes en la estría vascular tienen alta concentración de iones en la bomba de sodio-potasio. Además, al parecer una bomba de potasio electrógena similar presente en la estría vascular explica el hecho de que la rampa media es eléctricamente positiva en 85 mV en relación con la rampa vestibular y la rampa timpánica.

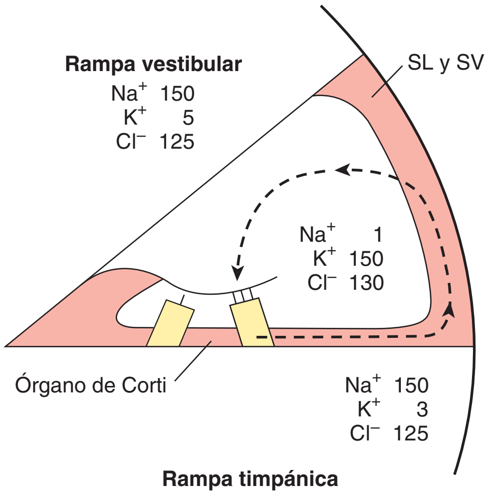


FIGURA 13-7 Composición iónica de la perilinfa en la rampa vestibular, la endolinfa en la rampa media y la perilinfa en la rampa timpánica. SL, ligamento espiral; SV, estría vascular. La flecha de rayas indica la vía por la cual los iones potasio se reciclan desde las células ciliares hasta las células de soporte y el ligamento espiral y luego son secretados de nuevo hacia la endolinfa por las células presentes en la estría vascular.

AUDICIÓN

ONDAS DE SONIDO

El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas en el medio ambiente externo (esto es, fases alternadas de condensación y rarefacción de las moléculas) chocan en la membrana timpánica. Una gráfica de estos movimientos, como cambios de la presión sobre la membrana timpánica por unidad de tiempo, corresponde a una serie de ondas (fig. 13-8); tales movimientos en el ambiente casi siempre se denominan ondas de sonido. Las ondas viajan a través del aire a una velocidad de aproximadamente 344 m/s a una temperatura de 20°C a nivel del mar. La velocidad del sonido aumenta con la temperatura y con la altitud. Otros medios en los cuales los seres humanos esporádicamente se encuentran, también conducen ondas de sonido pero a diferentes velocidades. Por ejemplo, la velocidad del sonido es de 1 450 m/s a una temperatura de 20°C en agua dulce y es incluso mayor en agua salada. Se dice que el silbido de una ballena azul es de 180 decibeles y es audible a una distancia de 800 km.

En general, la **intensidad** de un sonido se correlaciona con la **amplitud** de una onda de sonido y su **tono** con la **frecuencia**

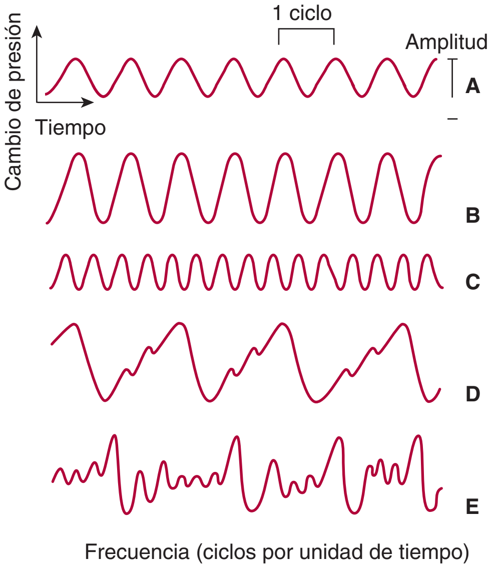


FIGURA 13-8 **Características de las ondas de sonido. A** es el registro de un tono puro. **B** tiene una mayor amplitud y es más intenso que A. **C** tiene la misma amplitud que A pero una mayor frecuencia, y su tono es más alto. **D** es una forma de onda compleja que se repite con regularidad. Tales patrones son percibidos como sonidos musicales, en tanto las ondas como las que se muestran en **E**, las cuales no muestran un patrón regular, son percibidas como ruido.

(número de ondas por unidad de tiempo). Cuanto mayor es la amplitud, tanto más intenso es el sonido y, cuanto mayor es la frecuencia, tanto más alto es el tono. Las ondas de sonido que muestran patrones que se repiten, aun cuando las ondas individuales sean complejas, son percibidas como sonidos musicales; las vibraciones sin periodicidad que no se repiten producen una sensación de ruido. La mayoría de los sonidos musicales están constituidos por una onda con una frecuencia primaria que determina el tono de sonido más una serie de vibraciones armónicas (**armónicos**), las cuales le dan al sonido su **timbre** (cualidad) característico. Las variaciones del timbre permiten identificar los sonidos de diversos instrumentos musicales, aun cuando reproduzcan notas del mismo tono.

La amplitud de una onda de sonido puede expresarse en términos del cambio de presión máximo en la membrana timpánica, pero es más conveniente una escala relativa. La **escala de decibeles** representa tal escala. La intensidad de un sonido en unidades **bel** es el logaritmo del cociente de la intensidad del sonido y un sonido estándar. Un decibel (dB) corresponde a 0.1 bel. El nivel de referencia del sonido estándar adoptado por la *Acoustical Society of America* corresponde a 0 dB a un nivel de presión de 0.000204 $\times$ dina/cm^2, un valor que se encuentra justamente en el umbral auditivo para el ser humano promedio. Un valor de 0 dB no significa la ausencia de un sonido, sino un nivel de sonido de una intensidad igual a la del estándar. El intervalo de 0 a 140 dB desde la presión umbral hasta una presión que puede ser nociva para el órgano de Corti, en realidad representa una variación de 10^7 (10 millones) tantos en la presión del sonido. Dicho de otra manera, la presión atmosférica a nivel del mar es de 100 kPa o 1 bar, y el intervalo desde el umbral de audición hasta el daño potencial a la cóclea es de 0.0002 a 2 000 μbar.

Un intervalo de 120 a 160 dB (p. ej., armas de fuego, martillo neumático, el ruido de un avión al despegar) se clasifica como doloroso; 90 a 110 dB (p. ej., tren subterráneo, el bombo, la sierra de cadena o la segadora de césped) se clasifica como extremadamente elevado; 60 a 80 dB (p. ej., alarma del despertador, tráfico intenso, lavavajillas, conversación) se clasifica como muy intenso; 40 a 50 dB (p. ej., lluvia moderada, ruido normal en una habitación) es moderado; y 30 dB (p. ej., murmullos, biblioteca) es débil.

Las frecuencias de sonido audibles para el ser humano fluctúan desde casi 20 hasta un máximo de 20 000 ciclos por segundo (cps, Hz). Los murciélagos y los perros pueden oír frecuencias mucho más elevadas. El umbral del oído humano varía con el tono del sonido (fig. 13-9) y la máxima sensibilidad es del orden de 1 000 a 4 000 Hz. El tono de la voz de un varón promedio durante la conversación es de casi 120 Hz y el de la voz de una mujer promedio es de casi 250 Hz. El número de tonos que puede distinguir un individuo promedio es de casi 2 000, pero los músicos entrenados pueden mejorar de modo considerable esta cifra. La distinción del tono es mejor en el intervalo de 1 000 a 3 000 Hz y es deficiente con tonos altos y bajos.

La presencia de un sonido disminuye la habilidad de un individuo para escuchar otros sonidos, un fenómeno conocido como **enmascaramiento**. Se considera que éste se debe a la refractariedad relativa o absoluta a otros estímulos por parte de los receptores auditivos previamente estimulados y las fibras nerviosas. El grado en el cual un determinado tono enmascara otros guarda relación con su tono. El efecto enmascarador del ruido de fondo en todos los ambientes excepto en los muy cuidados que son a prueba de ruido, aumenta el umbral auditivo en un grado definido y medible.

TRANSMISIÓN DEL SONIDO

El oído convierte las ondas de sonido presentes en el medio ambiente externo en potenciales de acción en los nervios auditivos. Las ondas son transformadas por la membrana timpánica y los huesecillos auditivos en movimientos de la base del estribo. Estos movimientos establecen ondas en el líquido del oído interno

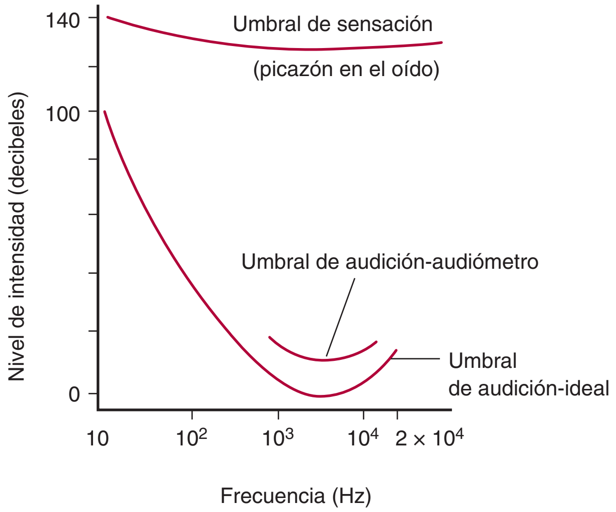


FIGURA 13-9 **Curva de audibilidad humana.** La curva media se obtiene mediante audiometría en las condiciones habituales. La curva inferior es la obtenida en situaciones idóneas. A unos 140 decibeles (curva de arriba), los sonidos se perciben y se escuchan.

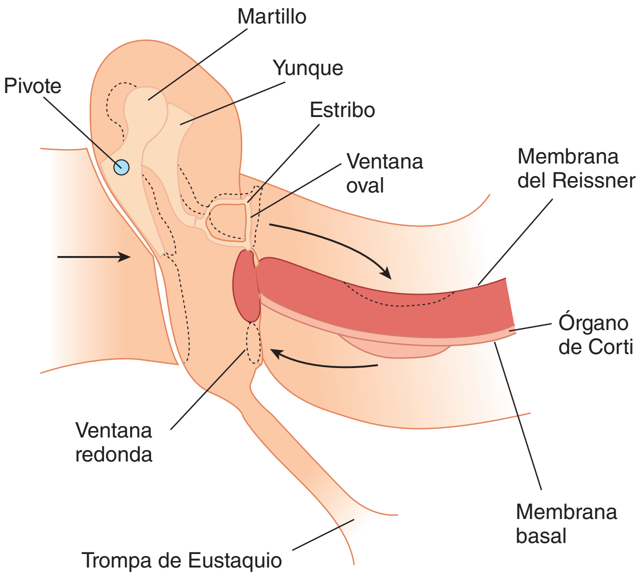


FIGURA 13-10 Representación esquemática de los huesecillos auditivos y la manera en que su movimiento se traduce en movimientos de la membrana timpánica hacia una onda en el líquido del oído interno. La onda se disipa en la ventana redonda. Los movimientos de los huesecillos, el laberinto membranoso y la ventana redonda están indicados con una línea de rayas.

(fig. 13-10). La acción de las ondas sobre el órgano de Corti genera potenciales de acción en las fibras nerviosas.

En respuesta a los cambios de presión originados por las ondas de sonido sobre su superficie externa, la membrana timpánica se mueve hacia dentro y hacia fuera. Por tanto, la membrana funciona como un **resonador** que reproduce las vibraciones de la fuente de sonido. Deja de vibrar casi de inmediato cuando se detiene la onda de sonido. Los movimientos de la membrana timpánica son impartidos al manubrio del martillo. El martillo se mece sobre un eje a través de la unión de sus prolongaciones larga y corta, de manera que la prolongación corta transmite las vibraciones del manubrio al yunque. El yunque se mueve de tal manera que las vibraciones son transmitidas a la cabeza del estribo. Los movimientos de la cabeza del estribo hacen oscilar su base de un lado a otro como una puerta abisagrada en el borde posterior de la ventana oval. Por consiguiente, los huesecillos auditivos funcionan como un sistema de palanca que convierte las vibraciones resonantes de la membrana timpánica en movimientos del estribo contra la rampa vestibular llena de perilinfa de la cóclea (fig. 13-10). Este sistema aumenta la presión de sonido que llega a la ventana oval, en virtud de que la acción de palanca del martillo y el yunque multiplica la fuerza 1.3 tantos, y el área de la membrana timpánica es mucho mayor que el área de la base del estribo. Se pierde parte de la energía del sonido como consecuencia de la resistencia, pero se ha calculado que a frecuencias de menores de 3 000 Hz, 60% de la energía del sonido incidente sobre la membrana timpánica es transmitido al líquido presente en la cóclea.

REFLEJO TIMPÁNICO

Cuando los músculos del oído medio (tensor del tímpano y músculo del estribo) se contraen, tiran del manubrio del martillo hacia adentro y de la base del estribo hacia fuera (fig. 13-2). Esto disminuye la transmisión del sonido. Los sonidos intensos inician una contracción refleja de estos músculos que se denominan **reflejo timpánico**. Su función es protectora, al impedir que las ondas de sonido intensas generen una estimulación excesiva de los receptores auditivos. Sin embargo, el tiempo de reacción para el reflejo es de 40 a 160 ms, de manera que no protege contra la estimulación intensa breve como la producida por balazos.

CONDUCCIÓN ÓSEA Y AÉREA

La conducción de las ondas de sonido al líquido del oído interno a través de la membrana timpánica y los huesecillos auditivos, la principal vía para la audición normal, se denomina **conducción osicular**. Las ondas de sonido también inician vibraciones de la membrana timpánica secundaria que cierra la ventana redonda. Este proceso, que no es importante en la audición normal, se denomina **conducción aérea**. Un tercer tipo, **la conducción ósea**, es la transmisión de las vibraciones de los huesos del cráneo al líquido del oído interno. Ocurre una considerable conducción ósea cuando los diapasones u otros cuerpos en vibración se aplican directamente al cráneo. Esta vía también desempeña una función en la transmisión de sonidos en extremo intensos.

ONDAS TRANSMITIDAS

Los movimientos de la base del estribo establecen una serie de ondas, las cuales se transmiten en la perilinfa de la rampa vestibular. En la figura 13-11, se muestra un diagrama de tal onda. A medida que ella se desplaza hacia la cóclea, aumenta su altura hasta un máximo y luego desciende con rapidez. La distancia desde el estribo hasta este punto de máxima altura varía según la frecuencia de las vibraciones que inician la onda. Los sonidos de tono elevado generan ondas que alcanzan una altura máxima cerca de la base de la cóclea; los sonidos de tono bajo producen

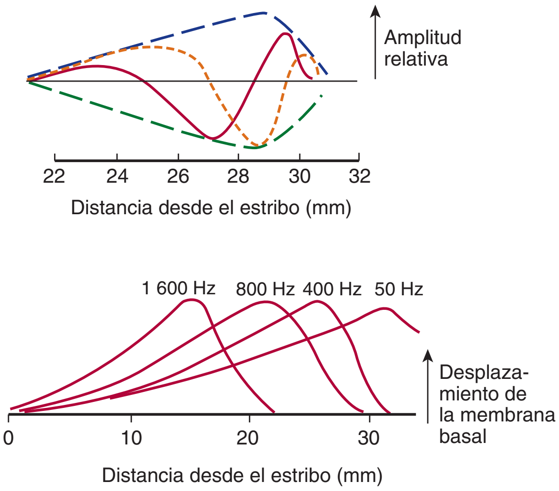


FIGURA 13-11 Ondas transmitidas. Arriba: las líneas continuas y de rayas cortas representan la onda en dos instantes. La línea de rayas largas muestra la "envoltura" de la onda formada por la conexión de los picos de onda en instantes sucesivos. **Abajo:** desplazamiento de la membrana basal por las ondas generadas por la vibración del estribo de la frecuencia mostrada en la parte superior de cada curva.

ondas que llegan a su máximo cerca del vértice. Las paredes óseas de la rampa vestibular son rígidas, pero la membrana de Reissner es flexible.

La membrana basal no está sujeta a tensión y fácilmente se deprime hacia la rampa timpánica por los tipos de ondas en la rampa vestibular. Los desplazamientos de líquido en la rampa timpánica se disipan hacia el aire en la ventana redonda. Por tanto, el sonido origina distorsión de la membrana basal y el sitio en el cual esta distorsión es máxima es determinado por la frecuencia de la onda del sonido. Las regiones superiores de las células ciliares en el órgano de Corti se mantienen rígidas por la lámina reticular, y los cilios de las células ciliares externas se hallan embebidos en la membrana tectorial (fig. 13-4). Cuando se mueve el estribo, las dos membranas lo hacen también en la misma dirección, pero están articuladas en diferentes ejes, de manera que un movimiento de corte dobla los cilios. Los cilios de las células ciliares internas no están adheridos a la membrana tectorial, pero al parecer son doblados por el líquido que se mueve entre la membrana tectorial y las células ciliares subyacentes.

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS CILIARES INTERNAS Y EXTERNAS

Las células ciliares internas son las principales células sensitivas que generan potenciales de acción en los nervios auditivos y probablemente son estimuladas por los movimientos de los líquidos antes mencionados.

Por otra parte, las células ciliares externas tienen diferente función. Responden al sonido, al igual que las células ciliares internas, pero la despolarización las acorta y la hiperpolarización las alarga. Esto se observa en un área muy flexible de la membrana basal, y tal acción de alguna manera aumenta la amplitud y la claridad de los sonidos. Estos cambios en las células ciliares externas aparecen en paralelo a los cambios en la proteína de membrana **prestina**, la cual bien puede ser la proteína motriz de las células ciliares externas.

Estas últimas reciben inervación colinérgica a través de un componente eferente del nervio auditivo, y la acetilcolina hiperpolariza las células. Sin embargo, se desconoce la función de esta inervación.

POTENCIALES DE ACCIÓN EN LAS FIBRAS NERVIOSAS AUDITIVAS

La frecuencia de los potenciales de acción en las fibras nerviosas auditivas simples es proporcional a la intensidad de los estímulos de sonido. A intensidades de sonido bajas, cada axón se descarga a sonidos de una sola frecuencia y ésta varía de un axón a otro, según sea la zona de la cóclea a partir de la cual se origina la fibra. A intensidades de sonido más altas, los axones individuales descargan a una gama mayor de frecuencias de sonidos, sobre todo a las más bajas en comparación con aquéllas a las cuales ocurre la estimulación umbral.

El principal factor que determina el tono percibido cuando una onda de sonido choca en el oído es el lugar en el órgano de Corti que recibe la máxima estimulación. La onda transmitida establecida por un tono origina depresión máxima de la membrana basal y, como consecuencia, estimulación máxima del receptor en un punto. Según se indicó antes, la distancia entre este punto y el estribo tiene una relación inversa con el tono del sonido, de manera que los tonos bajos producen una estimulación máxima en el vértice de la cóclea y los tonos altos generan una estimulación máxima en la base. Las vías de las diversas partes de la cóclea al cerebro son diferentes. Un factor adicional que interviene en la percepción del tono a frecuencias de sonido de –2 000 Hz puede ser el patrón de los potenciales de acción en el nervio auditivo. Cuando la frecuencia es baja en grado suficiente, las fibras nerviosas comienzan a responder con un impulso para cada ciclo de una onda de sonido. Sin embargo, la importancia de este **efecto de andanada**, es escasa; la frecuencia de los potenciales de acción en una determinada fibra nerviosa auditiva determina principalmente la intensidad más que el tono de un sonido.

Aunque el tono de un sonido depende principalmente de la frecuencia de la onda de sonido, la intensidad también tiene una función; los tonos bajos (menores de 500 Hz) parecen ser más bajos y los tonos altos (mayores de 400 Hz) en apariencia son más altos conforme aumenta su intensidad. Asimismo, la duración afecta el tono en un grado leve. El tono de un sonido puede percibirse sólo si dura más de 0.01 s, y con los periodos entre 0.01 y 0.1 s, el tono aumenta a medida que se incrementa la duración. Por último, el tono de sonidos complejos que comprenden los armónicos de una determinada frecuencia todavía es percibido aun cuando no se encuentre la frecuencia primaria (fundamental ausente).

VÍA CENTRAL

Las vías aferentes en la división auditiva del VIII par terminan en los **núcleos cocleares dorsal** y **ventral** (fig. 13-12). Desde allí, los impulsos auditivos pasan por diversas vías a los **tubérculos cuadrigéminos inferiores**, los centros para los reflejos auditivos y, a través del **cuerpo geniculado interno** en el tálamo, hasta la **corteza auditiva**. Otros impulsos entran en la formación reticular. La información de los dos oídos converge en cada oliva superior, y más allá de ésta, la mayoría de las neuronas responde a impulsos de los dos lados. La corteza auditiva primaria es la zona de Brodmann 41 (fig. 13-13). En el ser humano, los tonos bajos están representados en la porción anterolateral y los tonos altos en el área posteromedial de la corteza auditiva.

En la corteza auditiva primaria, casi todas las neuronas reaccionan a los impulsos de los dos oídos, pero franjas de células son estimuladas por impulsos del oído contralateral e inhibidas por impulsos del oído ipsolateral. Existen varias zonas de recepción auditiva adicionales, así como varias zonas receptoras para la sensación cutánea. Las regiones de asociación auditiva adyacentes a las áreas de recepción auditiva primaria están dispersas.

El **fascículo olivococlear** es uno prominente de las fibras eferentes de cada nervio auditivo originado en los complejos olivares superiores ipsolateral y contralateral, el cual termina principalmente alrededor de las bases de las células ciliares externas del órgano de Corti.

RESPUESTAS AUDITIVAS DE LAS NEURONAS EN EL BULBO RAQUÍDEO

En los núcleos cocleares, las respuestas de las neuronas de segundo orden individuales a los estímulos de sonido son similares a

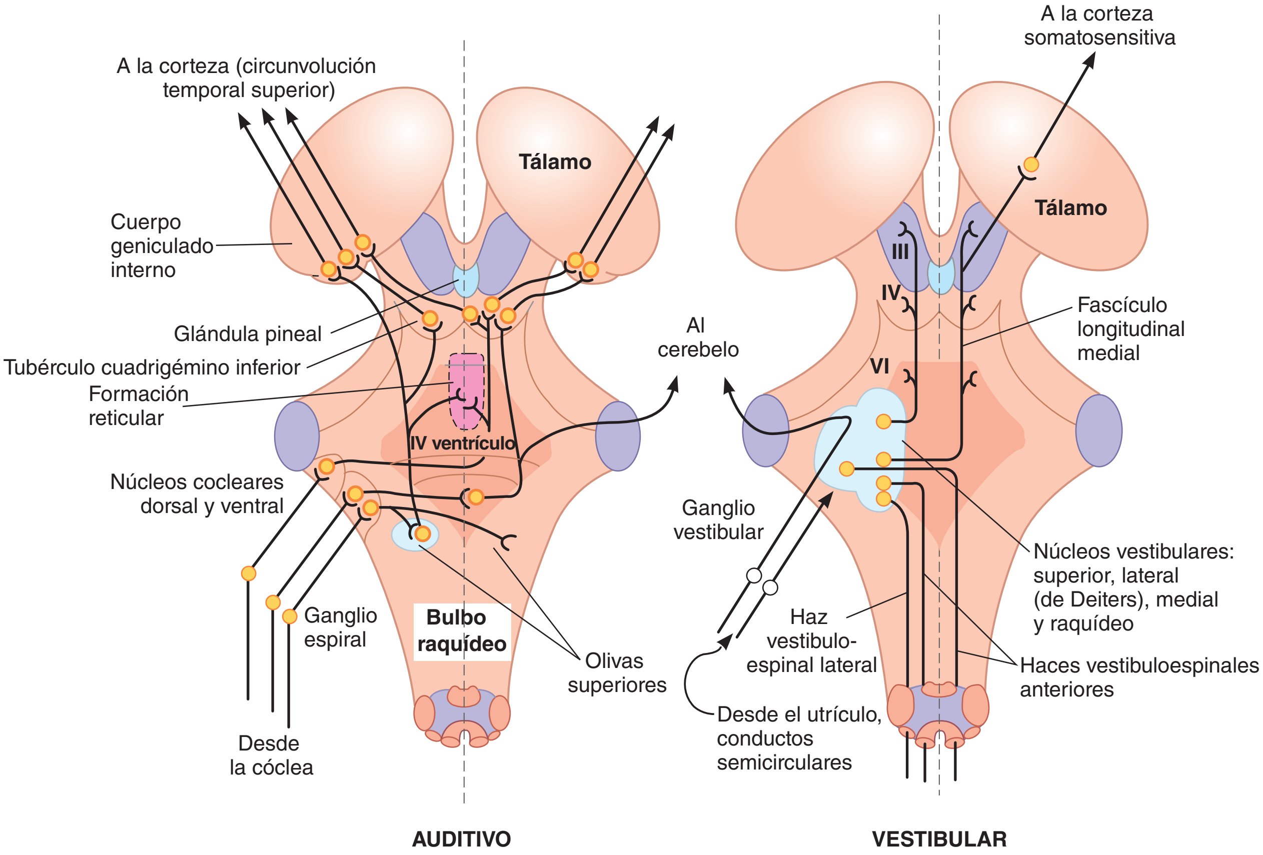

A la corteza (circunvolución temporal superior)
Tálamo
Cuerpo geniculado interno
Glándula pineal
Tubérculo cuadrigémino inferior
Formación reticular
IV ventrículo
Núcleos cocleares dorsal y ventral
Ganglio espiral
Bulbo raquídeo
Desde la cóclea
Olivas superiores
Al cerebelo
AUDITIVO
A la corteza somatosensitiva
Tálamo
III
IV
VI
Fascículo longitudinal medial
Ganglio vestibular
Núcleos vestibulares: superior, lateral (de Deiters), medial y raquídeo
Haz vestibulo-espinal lateral
Haces vestibuloespinales anteriores
Desde el utrículo, conductos semicirculares
VESTIBULAR

FIGURA 13-12 **Esquema simplificado de las vías auditivas principal (izquierda) y vestibular (derecha) superpuestas en una vista dorsal del tronco del encéfalo.** Se han retirado el cerebelo y la corteza cerebral.

las de las fibras de nervios auditivos individuales. La frecuencia a la cual los sonidos de más baja intensidad desencadenan una respuesta, varía de una unidad a otra; a intensidades de sonidos mayores, la banda de frecuencias a la cual ocurre una respuesta se vuelve más amplia. La principal diferencia entre las reacciones de las neuronas de primero y segundo orden es la presencia de un "umbral" más agudo en el lado de baja frecuencia en las neuronas bulbares. Esta mayor especificidad de las neuronas de segundo orden probablemente se debe al proceso inhibidor en el tronco del encéfalo.

OTRAS ZONAS CORTICALES INTERVIENEN EN LA AUDICIÓN

La disponibilidad creciente de la tomografía por emisión de positrones (PET) y las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) han permitido rápidos avances en los conocimientos sobre las zonas de asociación auditiva en el ser humano. Las vías auditivas en la corteza son parecidas a las vías visuales en que el procesamiento cada vez más complejo de la información auditiva tiene lugar en su trayecto. Una observación interesante es que si bien las zonas auditivas tienen un aspecto parecido en los dos lados del cerebro, hay una especialización hemisférica notable. Por ejemplo, la zona 22 de Brodmann se ocupa del procesamiento de las señales auditivas relacionadas con el lenguaje. Durante el procesamiento de éste, es mucho más activa del lado izquierdo que del lado derecho. La zona 22 en el lado derecho se ocupa más de la melodía, el tono y la intensidad del sonido. Las vías auditivas también son muy plásticas y, al igual que las vías visuales y somestésicas, son modificadas por la experiencia. Los ejemplos de la plasticidad auditiva en el ser humano incluyen la observación de que en los individuos que se vuelven sordos antes de haber desarrollado por completo las destrezas del lenguaje, la vista del lenguaje de signos activa las zonas de asociación auditiva. Por lo contrario, los sujetos con ceguera adquirida en una etapa temprana son mejores para localizar el sonido en comparación con las personas con vista normal.

Los músicos representan otros ejemplos más de la plasticidad cortical. En ellos, el tamaño de las zonas auditivas activadas por los tonos musicales es mayor. Además, los violinistas han modificado la representación somatosensitiva de las áreas en las cuales se proyectan los dedos que utilizan para ejecutar sus instrumentos. Los músicos también tienen cerebelos más grandes en comparación con quienes no son músicos, tal vez a causa de los movimientos digitales precisos aprendidos.

Una porción de la circunvolución temporal superior posterior conocida como el **plano temporal** (fig. 13-13), por lo regular es más grande en el hemisferio cerebral izquierdo que en el derecho, sobre todo en los individuos diestros. Esta zona al parecer interviene en el procesamiento auditivo relacionado con el lenguaje. Una observación curiosa, la cual hoy en día no se ha logrado explicar, se refiere a que el plano temporal es aún más grande de lo normal en el lado izquierdo en los músicos y otras personas que tienen oído perfecto.

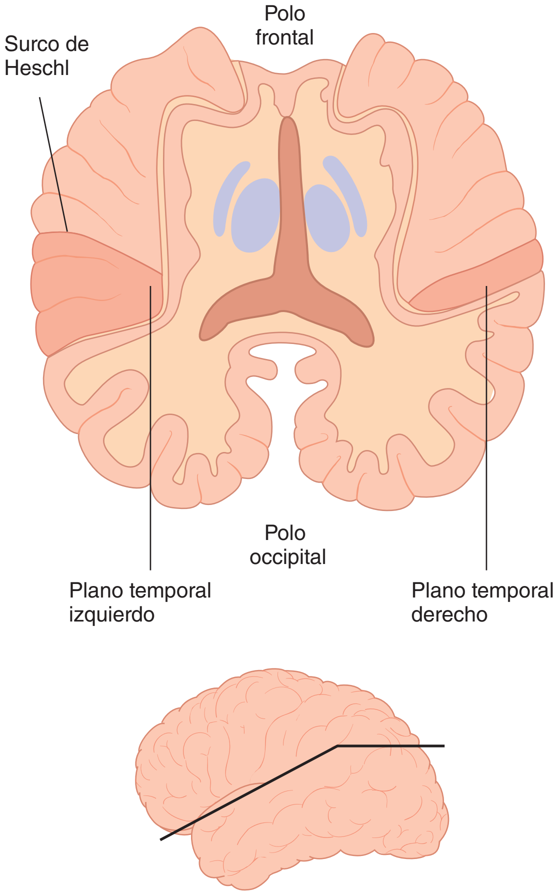


FIGURA 13-13 Plano temporal izquierdo y derecho en un cerebro seccionado en el plano horizontal a lo largo del plano de la fisura de Silvio. Plano de sección que se muestra en el recuadro de la base. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM [editors]: *Principles of Neural Science,* 3rd ed. McGraw-Hill, 1991.)

LOCALIZACIÓN DEL SONIDO

La valoración de la dirección de la cual emana un sonido en el plano horizontal depende de detectar la discrepancia en tiempo entre la llegada del estímulo en los dos oídos y la diferencia consiguiente en la fase de las ondas del sonido en los dos lados; esto también depende de que el sonido sea más intenso en el lado más cercano a la fuente. La diferencia de tiempo detectable, el cual puede ser de un mínimo de 20 μs, se considera el factor más importante a frecuencias menores de 3 000 Hz y la diferencia de intensidad más importante a frecuencias por arriba de los 3 000 Hz. Las neuronas en la corteza auditiva que reciben impulsos de los dos oídos responden en grado máximo o mínimo cuando se retrasa el tiempo de llegada de un estímulo a un oído en un periodo fijo en relación con el periodo de llegada al otro oído. Este periodo fijo varía de una neurona a otra.

Los sonidos que provienen directamente del frente del individuo difieren en calidad de los que se reciben de la parte posterior, en virtud de que cada pabellón auditivo (la región visible del oído externo) está girado levemente hacia delante. Además, los reflejos de las ondas de sonido de la superficie del pabellón se modifican a medida que los sonidos se mueven hacia arriba o hacia abajo, y el cambio en las ondas de sonido es el principal factor para ubicar los sonidos en el plano vertical. La localización de los sonidos se altera bastante por lesiones de la corteza auditiva.

AUDIOMETRÍA

La corteza auditiva suele medirse con un **audiómetro**. Este dispositivo presenta al sujeto tonos puros de diversas frecuencias a través de auriculares. En cada frecuencia, se evalúa la intensidad del umbral y se registra en una gráfica como un porcentaje de la audición normal. Esto constituye una medición objetiva del grado de sordera y una imagen del intervalo tonal más afectado.

SORDERA

La sordera es el defecto sensitivo más frecuente en los seres humanos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, más de 270 millones de personas en todo el mundo tienen sordera moderada a intensa y 25% de estos casos comienza durante la infancia. La **presbiacusia**, la sordera gradual que acompaña al envejecimiento, afecta a más de 33% de las personas mayores de 75 años de edad y probablemente se debe a la pérdida acumulada gradual de las células ciliares y las neuronas. En la mayoría de los casos, la sordera corresponde a un trastorno multifactorial originado por factores tanto genéticos como ambientales. En el recuadro clínico 13-1, se describen los factores genéticos que contribuyen a la sordera.

Esta última puede dividirse en dos categorías principales: conductiva (o de conducción) y la sordera neurosensitiva. La **sordera conductiva** se refiere a la alteración en la transmisión del sonido en el oído externo o medio y tiene un efecto en todas las frecuencias de sonido. Entre las causas de sordera de conducción se hallan el taponamiento de los conductos auditivos externos con cera (cerumen) o cuerpos extraños, la otitis externa (inflamación del oído externo, “oído del nadador”) y la otitis media (inflamación del oído medio) que produce acumulación de líquido, perforación de la membrana timpánica y osteoesclerosis, en la cual se resorbe el hueso y es restituido con hueso esclerótico que crece sobre la ventana oval.

La **sordera neurosensorial** muy a menudo es el resultado de la pérdida de células ciliares de la cóclea, pero asimismo tal vez se deba a alteraciones del VIII par o de las vías auditivas centrales. Suele alterar la habilidad para escuchar determinados tonos, en tanto otros no resultan afectados. Los antibióticos aminoglucósidos, como la estreptomicina o la gentamicina, obstruyen los conductos mecanosensibles en los estereocilios de las células ciliares y quizá propicien la degeneración de las células, con producción de sordera neurosensorial y alteraciones de la función vestibular. La lesión de las células ciliares externas por la exposición prolongada al ruido se acompaña de sordera. Otras causas comprenden los tumores del VIII par y el ángulo cerebelopontino, así como la lesión vascular en el bulbo raquídeo.

La sordera por conducción y neurosensorial puede distinguirse mediante pruebas sencillas con un diapasón. Tres de estas pruebas, denominadas así por los individuos que las crearon, se describen en el cuadro 13-1. Las pruebas de Weber y Schwabach demuestran el efecto de enmascaramiento importante del ruido ambiental sobre el umbral auditivo.

SISTEMA VESTIBULAR

Éste puede dividirse en **aparato vestibular** y **núcleos vestibulares** ventrales. El primero, dentro del oído interno, detecta el

RECUADRO CLÍNICO 13-1

Mutaciones genéticas que contribuyen a la sordera

Se ha demostrado que las mutaciones de un solo gen producen sordera. Este tipo de sordera es un trastorno monógeno con un modo de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado a X o mitocondrial. Las modalidades monógenas de sordera pueden definirse como **sindrómica** (sordera vinculada con otras alteraciones) o **no sindrómica** (sólo sordera). Aproximadamente 0.1% de los recién nacidos tiene mutaciones genéticas que originan sordera. La sordera no sindrómica debida a mutaciones genéticas puede aparecer inicialmente en los adultos más que en los niños y quizá contribuya a mucho del 16% de los adultos que padecen alteraciones auditivas de importancia. Hoy en día, se estima que los productos de 100 o más genes son esenciales para la audición normal y se han descrito *loci* para la sordera en todos, excepto en cinco de los 24 cromosomas humanos. La mutación más frecuente que genera sordera congénita es la de la proteína conexina 26. Esta anomalía impide el reciclamiento normal de iones potasio a través de las células sustentaculares. Las mutaciones en tres miosinas no musculares también dan lugar a sordera. Éstas son la miosina-VIIa, relacionada con la actina en los filamentos de la célula ciliar; la miosina-Ib, la cual probablemente es parte del "motor de adaptación" que ajusta la tensión en las uniones de las puntas y, la miosina-VI, que es esencial de alguna manera para la formación de cilios normales. La sordera se vincula con formas mutantes de α-tectina, una de las principales proteínas presentes en la membrana tectorial. Un ejemplo de la sordera sindrómica es el **síndrome de Pendred**, en el cual una proteína mutante del transporte de sulfato genera sordera y bocio. Otro ejemplo es una modalidad del **síndrome de QT prolongado**, en el cual el gen de una de las proteínas de los conductos de potasio, la **KVLQT1**, experimenta mutaciones. En la estría vascular, la forma normal de esta proteína es esencial para mantener la concentración elevada de iones potasio en la endolinfa, y en el corazón ayuda a conservar un intervalo QT normal. Los individuos homocigotos para la mutante KVLQT1 son sordos y están predispuestos a las arritmias ventriculares y la muerte súbita que caracterizan al síndrome de QT prolongado. Las mutaciones de la proteína de membrana **bartina** originan sordera, lo mismo que manifestaciones renales del síndrome de Bartter.

movimiento y la posición de la cabeza, y transduce esta información a una señal neural (fig. 13-3). Los segundos se ocupan principalmente de conservar la posición de la cabeza en el espacio. Los haces nerviosos que descienden desde estos núcleos median los ajustes de la cabeza sobre el cuello y de la cabeza sobre el cuerpo.

VÍA CENTRAL

En el ganglio vestibular, están situados los cuerpos celulares de las 19 000 neuronas que inervan las crestas y las máculas a cada lado. Cada nervio vestibular termina en el núcleo vestibular ipsolateral de cuatro partes y en el lóbulo floculonodular del cerebelo (fig. 13-12). Las fibras de los conductos semicirculares terminan principalmente en las divisiones superior y media del núcleo vestibular y se proyectan sobre todo a los núcleos que controlan el movimiento ocular. Las fibras del utrículo y el sáculo finalizan de manera predominante en la división lateral (núcleo de Deiters), la cual se proyecta hacia la médula espinal. Aquéllas también terminan en neuronas que se dirigen al cerebelo y a la formación reticular. Los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo y, desde allí, a dos partes de la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes a los núcleos de los pares craneales en gran parte se ocupan de los movimientos oculares.

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN ROTATIVA

La aceleración rotativa en el plano de un determinado conducto semicircular estimula sus crestas. La endolinfa, debido a su inercia, es desplazada en una dirección opuesta a la dirección de la rotación. El líquido empuja la cúpula, deformándola. Esto dobla los filamentos de las células ciliares (fig. 13-3). Cuando se alcanza una velocidad de rotación constante, el líquido gira a la misma velocidad que el cuerpo, y la cúpula vuelve a oscilar hacia la posición vertical. Cuando se detiene la rotación, la desaceleración da lugar al desplazamiento de la endolinfa en la dirección de la rotación, y la cúpula se deforma en una dirección opuesta a la que ocurre durante la aceleración. Regresa a la posición media en un lapso de 25 a 30 s. El movimiento de la cúpula en

CUADRO 13-1 **Pruebas frecuentes con un diapasón para distinguir entre la sordera neurosensorial y la conductiva**

	Weber	Rinne	Schwabach
Método	La base del diapasón en vibración se coloca sobre el vértice del cráneo	La base del diapasón en vibración se coloca sobre la apófisis mastoides hasta que el sujeto ya no la escucha y luego se mantiene en el aire cerca del oído	Conducción ósea del paciente comparada con la de un sujeto normal
Normal	Se escucha igual en los dos lados	Escucha la vibración en el aire luego de concluir la conducción ósea	
Sordera conductiva (un oído)	El sonido es más intenso en el oído enfermo por el efecto de enmascaramiento del ruido ambiental que está ausente en el lado enfermo	La vibración en el aire no se escucha después de terminar la conducción ósea	La conducción ósea mejor que la normal (el efecto de la conducción excluye el ruido enmascarado)
Sordera neurosensorial (un oído)	El sonido es más intenso en el oído normal	Se escucha la vibración en el aire luego de concluida la conducción ósea, siempre y cuando la sordera nerviosa sea parcial	La conducción ósea es peor en comparación con la normal

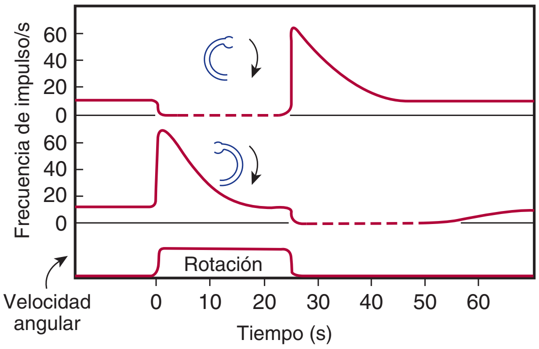


FIGURA 13-14 **Respuestas de la ampolla a la rotación.** Cronología promedio de la descarga de impulsos desde la ampolla de dos conductos semicirculares durante la aceleración rotativa, la rotación constante y la desaceleración. El movimiento de la cúpula en una dirección aumenta la frecuencia de descarga de fibras nerviosas individuales desde la cresta; el movimiento en la dirección opuesta inhibe la actividad neural. (Reproducida con autorización de Adrian ED: Discharge from vestibular receptors in the cat. J Physiol [Lond] 1943;101:389.)

una dirección casi siempre origina un incremento en la tasa de descarga de fibras nerviosas individuales de la cresta, en tanto el movimiento en la dirección opuesta suele inhibir la actividad neural (fig. 13-14).

La rotación produce estimulación máxima de los conductos semicirculares muy cerca en el plano de rotación. Dado que los conductos a cada lado de la cabeza constituyen una imagen en espejo de los que se encuentran en el otro lado, la endolinfa es desplazada hacia la ampolla en un lado y se aleja de la misma en el otro. Por tanto, el patrón de estimulación que llega al cerebro varía con la dirección y también con el plano de rotación. La aceleración lineal probablemente no logra desplazar la cúpula y, por ende, no estimula las crestas. Sin embargo, existen considerables pruebas de que cuando se destruye una parte del laberinto, otras porciones asumen sus funciones. En el recuadro clínico 13-2, se describen los movimientos oculares característicos observados durante un periodo de rotación.

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN LINEAL

En mamíferos, las máculas utriculares y saculares reaccionan a la aceleración lineal. En general, el utrículo responde a la aceleración horizontal y, el sáculo, a la aceleración vertical. Los otolitos son más densos que la endolinfa y la aceleración en cualquier dirección los desplaza en el sentido opuesto, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de actividad en las fibras nerviosas. Las máculas tienen descargas tónicas cuando no hay movimiento de la cabeza, en virtud de la tracción que la fuerza de gravedad ejerce sobre los otolitos.

Los impulsos generados por estos receptores en parte intervienen en el **reflejo laberíntico de enderezamiento**, el cual corresponde a respuestas integradas, en su mayor parte en los núcleos del mesencéfalo. El estímulo para el reflejo es la inclinación de la cabeza, la cual estimula los órganos otolíticos; la reacción es una contracción compensadora de los músculos del cuello para mantener nivelada la cabeza. En gatos, perros y primates, las señales visuales pueden iniciar **reflejos ópticos de enderezamiento** que enderezan al animal aun cuando no se estimule el laberinto o el cuerpo. En el ser humano, la operación de estos reflejos conserva la cabeza en una posición estable y los ojos fijos en objetivos visuales pese a los estremecimientos y las sacudidas corporales cotidianos. Los reflejos se inician gracias a la estimulación vestibular que estira los músculos cervicales y por el movimiento de las imágenes visuales sobre la retina; así, las respuestas que aparecen son el **reflejo vestibuloocular** y otras contracciones reflejas muy precisas de los músculos del cuello y extraoculares.

RECUADRO CLÍNICO 13-2

Nistagmo

Se denomina nistagmo al movimiento de sacudida característico del ojo que se presenta al principio y al final de un periodo de rotación. En realidad, es un reflejo que mantiene la fijación visual en puntos estacionarios mientras el cuerpo gira, aunque no es iniciado por los impulsos visuales y está presente en los individuos ciegos. Cuando comienza la rotación, el ojo se mueve con lentitud en una dirección opuesta a la dirección de la rotación, con conservación de la fijación de la vista (reflejo vestibuloocular [VOR]). Cuando se alcanza el límite de este movimiento, los ojos rápidamente se cierran otra vez hasta un punto de fijación nuevo y luego una vez más se mueven con lentitud en la otra dirección. El componente lento es iniciado por impulsos de los laberintos vestibulares; el componente rápido es desencadenado por un centro presente en el tronco del encéfalo. A menudo el nistagmo es horizontal (es decir, los ojos se mueven en el plano horizontal), pero también puede ser vertical (cuando la cabeza está inclinada a un lado durante la rotación) o rotativo (cuando la cabeza está inclina hacia delante). Por convención, la dirección del movimiento ocular en el nistagmo se identifica por la dirección del componente rápido. La dirección del componente rápido en el curso de la rotación es la misma que la de la rotación, pero el nistagmo posrotativo originado por el desplazamiento de la cúpula cuando la rotación se detiene, es en la dirección opuesta. El nistagmo se observa en reposo en pacientes con lesiones del tronco encefálico. El nistagmo puede persistir por horas en reposo en los individuos con fractura aguda del hueso temporal que afecta a los conductos semicirculares o después de la lesión del lóbulo floculonodular de las estructuras de la línea media como el núcleo fastigial. El nistagmo se puede utilizar como un indicador diagnóstico de la irregularidad del sistema vestibular. Es posible usar la estimulación térmica para examinar la función del laberinto vestibular. Los conductos semicirculares son estimulados mediante la instilación de agua tibia (40°C) o fría (30°C) en el meato auditivo externo. La diferencia de temperatura establece corrientes de convección en la endolinfa con el movimiento consecutivo de la cúpula. En los sujetos normales, el agua tibia genera nistagmo dirigido hacia el estímulo, en tanto el agua fría desencadena nistagmo que se dirige hacia el oído opuesto. Esta prueba se designa con la nemotecnia en inglés (COWS, ***C****old water nystagmus is* ***O****pposite sides,* ***W****arm water nystagmus is* ***S****ame side*: el nistagmo con el agua fría es hacia lados opuestos; el nistagmo con agua tibia se encuentra hacia el mismo lado). En el caso de una lesión unilateral de la vía vestibular, el nistagmo se reduce o se anula en el lado de la lesión. Para evitar el nistagmo, el vértigo y la náusea cuando se irrigan los conductos auditivos en el tratamiento de las infecciones óticas, es importante estar seguro de que el líquido utilizado se encuentra a la temperatura corporal.

RECUADRO CLÍNICO 10-3

Trastornos vestibulares

Los trastornos del equilibrio vestibular son la novena causa más frecuente de consultas a un médico de atención primaria. Es uno de los motivos más habituales por los cuales las personas de edad avanzada buscan atención médica. A menudo los pacientes describen alteraciones del equilibrio, como vértigos, mareos, lipotimias y cinetosis. Ni las lipotimias ni los mareos necesariamente constituyen un síntoma de trastornos vestibulares, pero el **vértigo** es un síntoma destacado de una anomalía del oído interno o del sistema vestibular, sobre todo cuando un laberinto está inflamado.

El **vértigo postural paroxístico benigno** es el trastorno vestibular más frecuente, caracterizado por episodios de vértigo cuando ocurren cambios específicos en la posición del cuerpo (p. ej., girarse sobre la cama, encorvarse). Una posible causa es la separación del **otoconio** del utrículo de la membrana del otolito, el cual se aloja en la cúpula del conducto semicircular posterior. Esto origina desviaciones anómalas cuando la cabeza cambia de posición en relación con la gravedad.

La **enfermedad de Ménière** es una alteración del oído interno que produce vértigo o mareo intenso, **acúfenos**, sordera fluctuante y la sensación de presión o dolor en el oído afectado que dura varias horas. Los síntomas pueden presentarse de manera súbita y experimentar recurrencias diarias o en escasas ocasiones. La sordera al principio es transitoria, pero puede tornarse permanente. Tal vez la fisiopatología implique una reacción inmunitaria. Una respuesta inflamatoria puede aumentar el volumen del líquido dentro del laberinto membranoso, lo cual hace que éste se rompa, con la mezcla de endolinfa y perilinfa como consecuencia. No se dispone de ninguna curación para la enfermedad de Ménière, pero los síntomas son sensibles de controlarse al reducir la retención de líquido a través de modificaciones en su suministro (dieta baja en sal o libre de sal, sin cafeína y sin alcohol) o medicamentos.

La náusea, los cambios de la presión arterial, la sudación, la palidez y el vómito, los cuales son síntomas bien conocidos de la **cinetosis**, son producidos por la estimulación vestibular excesiva y ocurren cuando llega información conflictiva a los sistemas vestibular y otros sensitivos. Los síntomas probablemente se deben a reflejos mediados a través de conexiones vestibulares en el tronco del encéfalo y el lóbulo floculonodular del cerebelo. La **cinetosis espacial** (náusea, vómito y vértigo que experimentan los astronautas) sobreviene cuando hay exposición primaria a la microgravedad y a menudo se desvanece después de algunos días del vuelo en el espacio. Tal vez se experimente recurrencia con la reentrada, a medida que vuelve a aumentar la fuerza de gravedad. Se considera que esto se debe a discordancias en los impulsos neurales creadas por los cambios en los impulsos provenientes de algunas partes del aparato vestibular y otros sensores de gravedad, sin los cambios correspondientes en los demás impulsos de orientación espacial.

Aunque la mayoría de las reacciones a la estimulación de las máculas son de carácter reflejo, los impulsos vestibulares también llegan a la corteza cerebral. Estos impulsos supuestamente intervienen en la percepción consciente del movimiento y aportan parte de la información necesaria para la orientación en el espacio. El **vértigo** es la sensación de rotación ante la falta de rotación efectiva y es un síntoma destacado cuando un laberinto está inflamado.

ORIENTACIÓN ESPACIAL

La orientación en el espacio depende en parte de los impulsos de los receptores vestibulares, pero igual importancia tienen las señales visuales. Información pertinente es proporcionada por los impulsos provenientes de los propiorreceptores en las cápsulas articulares, los cuales aportan datos concernientes a la posición relativa de las diversas partes del cuerpo e impulsos de los exteroceptores cutáneos, sobre todo los receptores del tacto y la presión. Estos cuatro impulsos son sintetizados a un nivel cortical en una imagen continua de la orientación del individuo en el espacio. En el recuadro clínico 13-3, se describen algunos trastornos vestibulares frecuentes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El oído externo encausa las ondas de sonido al meato auditivo externo y la membrana timpánica. Desde allí, las ondas de sonido pasan a través de tres huesecillos auditivos (maléolo, yunque y estribo), los cuales se encuentran en el oído medio. El oído interno, o laberinto, contiene la cóclea y el órgano de Corti.
- Las células ciliares presentes en el órgano de Corti emiten las señales para la audición. Los estereocilios proporcionan un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos de los cilios. El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas de aire chocan en la membrana timpánica.
- La actividad dentro de la vía auditiva pasa desde las fibras aferentes del VIII par craneal hasta los núcleos cocleares dorsales y ventrales, y de los tubérculos cuadrigéminos inferiores al cuerpo geniculado interno talámico y luego a la corteza auditiva.
- La intensidad se correlaciona con la amplitud de una onda de sonido, el tono con la frecuencia y el timbre con las vibraciones armónicas.
- La sordera conductiva se debe a alteraciones de la transmisión del sonido en el oído externo o medio y repercute en todas las frecuencias de sonido. La sordera neurosensorial suele deberse a la pérdida de las células ciliares de la cóclea pero también puede presentarse tras la lesión del VIII par o de las vías auditivas centrales.
- La aceleración rotativa estimula las crestas del conducto semicircular, desplaza la endolinfa en una dirección opuesta a la dirección de la rotación, deforma la cúpula y dobla la célula ciliar. El utrículo responde a la aceleración horizontal y el sáculo a la aceleración vertical. La aceleración en cualquier dirección desplaza los otolitos, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de estímulos neurales.
- La orientación espacial depende de los impulsos desde los receptores vestibulares, las señales visuales, los propiorreceptores en las cápsulas articulares y los receptores cutáneos al tacto y la presión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Un hombre de 40 años de edad, empleado como obrero en la construcción de carreteras por casi 20 años, acudió a su médico para comunicarle que recientemente comenzó a notar dificultades en la audición durante las conversaciones normales. Una prueba de Weber que se le realizó, demostró que el sonido de un diapasón en vibración se localizaba hacia el oído derecho. La prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea se hallaba por debajo de lo normal. Una prueba de Rinne proporcionó datos de alteración de las conducciones aérea y ósea, pero que la conducción aérea duraba más en comparación con la ósea. El diagnóstico registrado fue:
   A) sordera sensorial en los dos oídos
   B) sordera conductiva en el oído derecho
   C) sordera sensorial en el oído derecho
   D) sordera conductiva en el oído izquierdo
   E) sordera neurosensorial en el oído izquierdo

2. ¿Cuál sería el diagnóstico si un paciente tuviese los siguientes resultados en las pruebas? La prueba de Weber demostró que el sonido de un diapasón en vibración era más intenso que lo normal; la prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea era mejor que la normal; y la prueba de Rinne encontró que la conducción aérea no duraba más que la conducción ósea.
   A) sordera sensorial en los dos oídos
   B) sordera de conducción en los dos oídos
   C) audición normal
   D) sordera sensorial y de conducción
   E) un posible tumor en el VIII par craneal

3. El nistagmo posrotatorio es causado por el movimiento continuado de
   A) humor acuoso sobre el cuerpo ciliar en el ojo
   B) líquido cefalorraquídeo sobre las porciones del tallo encefálico que contienen los núcleos vestibulares
   C) endolinfa en los conductos semicirculares, con el doblamiento consecutivo de la cúpula y la estimulación de las células ciliares
   D) endolinfa hacia el helicotrema
   E) perilinfa sobre las células ciliares que tienen sus filamentos embebidos en la membrana tectorial

4. Algunas enfermedades lesionan las células ciliares del oído. Cuando la lesión de las células ciliares externas es mayor en comparación con el daño de las células ciliares internas,
   A) se altera la percepción de la aceleración vertical
   B) disminuye la concentración de iones potasio en la endolinfa
   C) disminuye la concentración de iones potasio en la perilinfa
   D) hay una sordera grave
   E) las células ciliares afectadas no se acortan cuando están expuestas al sonido

5. ¿Cuáles de los siguientes están *incorrectamente* emparejados?
   A) membrana timpánica: manubrio del martillo
   B) helicotrema: ápice de la cóclea
   C) base del estribo: ventana oval
   D) otolitos: conductos semicirculares
   E) membrana basal: órgano de Corti

6. La dirección del nistagmo es vertical cuando un sujeto es rotado
   A) después de aplicarle agua tibia en un oído
   B) con la cabeza inclinada hacia atrás
   C) luego de aplicarle agua fría en los dos oídos
   D) con la cabeza inclinada hacia los lados
   E) después de la sección de un nervio vestibular

7. En el utrículo, las uniones de las puntas en las células ciliares intervienen en
   A) la formación de la perilinfa
   B) la despolarización de la estría vascular
   C) los movimientos de la membrana basal
   D) la percepción del sonido
   E) La regulación de los conductos iónicos activados por la distorsión

8. Un paciente ingresa al hospital para la valoración de una sordera. Se le detecta renina plasmática elevada, aunque su presión arterial es de 118/75 mmHg. ¿La mutación de cuál gen individual puede explicar estos datos?
   A) el gen para la bartina
   B) el gen para el conducto de sodio
   C) el gen para la renina
   D) el gen para el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
   E) el gen para la tirosina hidroxilasa

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Baloh RW, Halmagyi M: *Disorders of the Vestibular System*. Oxford University Press, 1996.

Fox SI: *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

Highstein SM, Fay RR, Popper AN (editors): *The Vestibular System. Springer*, 2004.

Hudspeth AJ: The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells. Science 1985;230:745.

Hudspeth AJ: How the ear's works work. Nature 1989;341:397.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Oertel D, Fay RR, Popper AN (editors): *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*. Springer, 2002.

Pickles JO: *An Introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd ed. Academic Press, 1988.

Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

Willems PJ: Genetic causes of hearing loss. NE J Med 2000;342:1101.

CAPÍTULO

14

Olfato y gusto

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características básicas de los elementos nerviosos en el epitelio y el bulbo olfatorios.
- Describir la transferencia de señales en los receptores olfatorios.
- Resumir la trayectoria mediante la cual los impulsos generados en el epitelio olfatorio alcanzan la corteza olfatoria.
- Describir la ubicación y la composición celular de las papilas gustativas.
- Enumerar los cinco receptores principales del gusto y los mecanismos de transferencia de las señales en estos receptores.
- Resumir las trayectorias por medio de las cuales los impulsos generados en los receptores del gusto llegan a la corteza insular.

INTRODUCCIÓN

Por lo general, el olfato y el gusto se clasifican como sentidos viscerales por su vínculo tan estrecho con la función digestiva. Están relacionados desde el punto de vista fisiológico. Los sabores de numerosos alimentos son, en gran parte, una combinación de su gusto y olor. Por tanto, algunos alimentos saben "distintos" cuando la persona padece un resfriado que amortigua su sentido del olfato. Los receptores tanto del olfato como del gusto son **quimiorreceptores** estimulados por moléculas disueltas en el moco nasal y la saliva de la boca. Puesto que los estímulos tienen un origen externo, también se clasifican como **exteroceptores**.

OLFATO

EPITELIO OLFATORIO

Las **neuronas olfatorias** se ubican en una región especializada de la mucosa nasal de color amarillento conocida como **epitelio olfatorio**. En los perros y otros animales con un sentido del olfato muy fino (animales macrosmáticos), el área que abarca esta membrana es de mayor tamaño; en los animales microsmáticos, como los seres humanos, es pequeña. En el hombre ocupa un área de 5 cm^2 en el techo de la cavidad nasal cerca del tabique (fig. 14-1). El epitelio olfatorio del ser humano contiene 10 a 20 millones de neuronas olfatorias bipolares intercaladas con **células de sostén** similares a la glía (**sustentaculares**) y las **células basales primordiales**. Se dice que el epitelio olfatorio es el lugar del cuerpo donde el sistema nervioso se encuentra más cerca del mundo externo. Cada neurona posee una dendrita corta y gruesa que se proyecta hacia la cavidad nasal, donde termina formando una perilla que contiene 10 a 20 **cilios** (fig. 14-2). Los cilios son prolongaciones no mielinizadas, las cuales miden 2 μm de longitud y 0.1 μm de diámetro y poseen receptores específicos para los distintos odorantes (**receptores odorantes**). Los axones de las neuronas olfatorias atraviesan la placa cribiforme del etmoides para penetrar a los bulbos olfatorios (fig. 14-1).

Las células basales primordiales generan neuronas olfatorias nuevas conforme se requiere para sustituir a las que se dañan por el contacto con el ambiente. Este proceso de renovación olfatoria es regulado de manera escrupulosa y se ha demostrado que en estos casos existe una proteína morfógena ósea (BMP) que ejerce un efecto inhibidor. Las proteínas morfógenas óseas constituyen una gran familia de factores de crecimiento que fueron descritos originalmente como promotores del crecimiento óseo, pero que hoy se sabe actúan en la mayoría de los tejidos del organismo durante la embriogénesis, incluidos diversos tipos de células nerviosas.

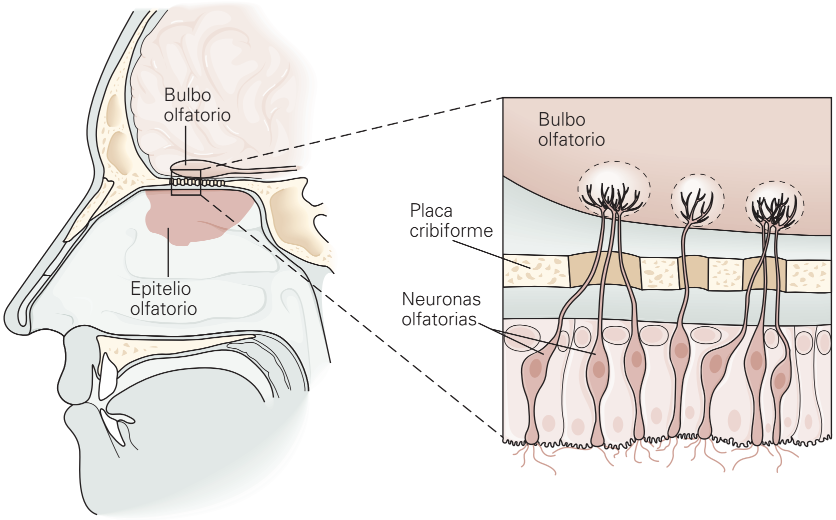


FIGURA 14-1 **Neuronas olfatorias incrustadas en el epitelio olfatorio del nicho dorsal posterior de la cavidad nasal.** Estas neuronas proyectan axones hacia el bulbo olfatorio del encéfalo, una estructura ovoide pequeña que yace sobre la placa cribiforme del hueso etmoides. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

BULBOS OLFATORIOS

En los bulbos olfatorios, los axones de las neuronas olfatorias (primer par craneal) establecen contacto con las dendritas primarias de las **células mitrales** y **la células** "**en penacho**" (fig. 14-3) para formar unidades sinápticas anatómicas conocidas como **glomérulos olfatorios**. Las células "en penacho" son más pequeñas que las mitrales y sus axones son más delgados, pero ambas variedades envían axones hacia la corteza olfatoria y al parecer son similares desde el punto de vista funcional. Además de las

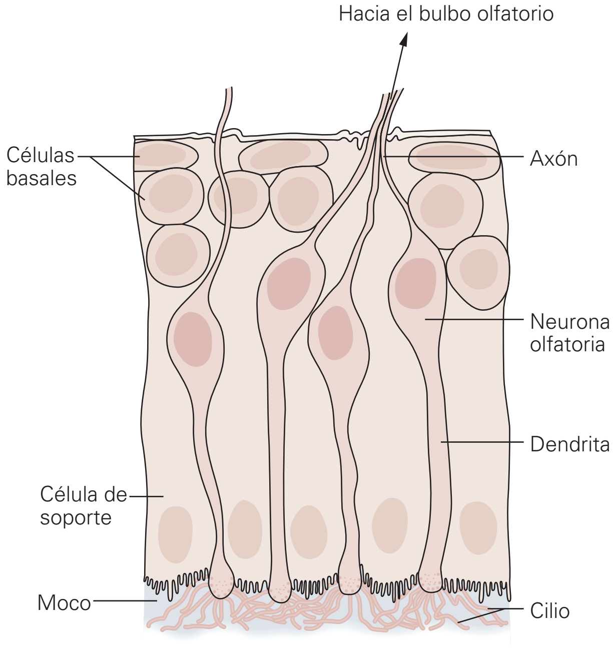


FIGURA 14-2 **Estructura del epitelio olfatorio.** Se conocen tres tipos de células: neuronas olfatorias, células de soporte y células primordiales basales en la base del epitelio. Cada neurona sensitiva posee una dendrita que se proyecta hacia la superficie epitelial. Cilios numerosos se prolongan hacia la capa mucosa que reviste la luz nasal. Un solo axón se proyecta de cada neurona hasta el bulbo olfatorio. Los odorantes se fijan a algunos receptores de los cilios y desencadenan una secuencia de fenómenos que propician la generación de potenciales de acción en el axón sensitivo. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

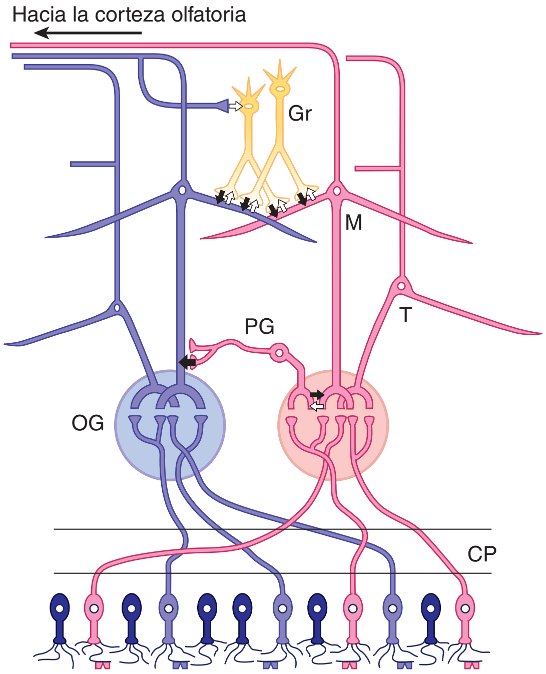


FIGURA 14-3 **Circuitos nerviosos básicos en el bulbo olfatorio.** Nótese que las células de los receptores olfatorios con un tipo de receptor odorante se proyectan hacia un glomérulo olfatorio (OG) y las células con receptores olfatorios con otro tipo de receptor proyectan hacia un glomérulo olfatorio distinto. CP, placa cribiforme; PG, célula periglomerular; M, célula mitral; T, célula "en penacho"; Gr, célula granular. (Modificada de Mori K, Nagao H, Yoshihara Y: The olfactory bulb: Coding and processing of odor molecular information. Science 1999;286:711.)

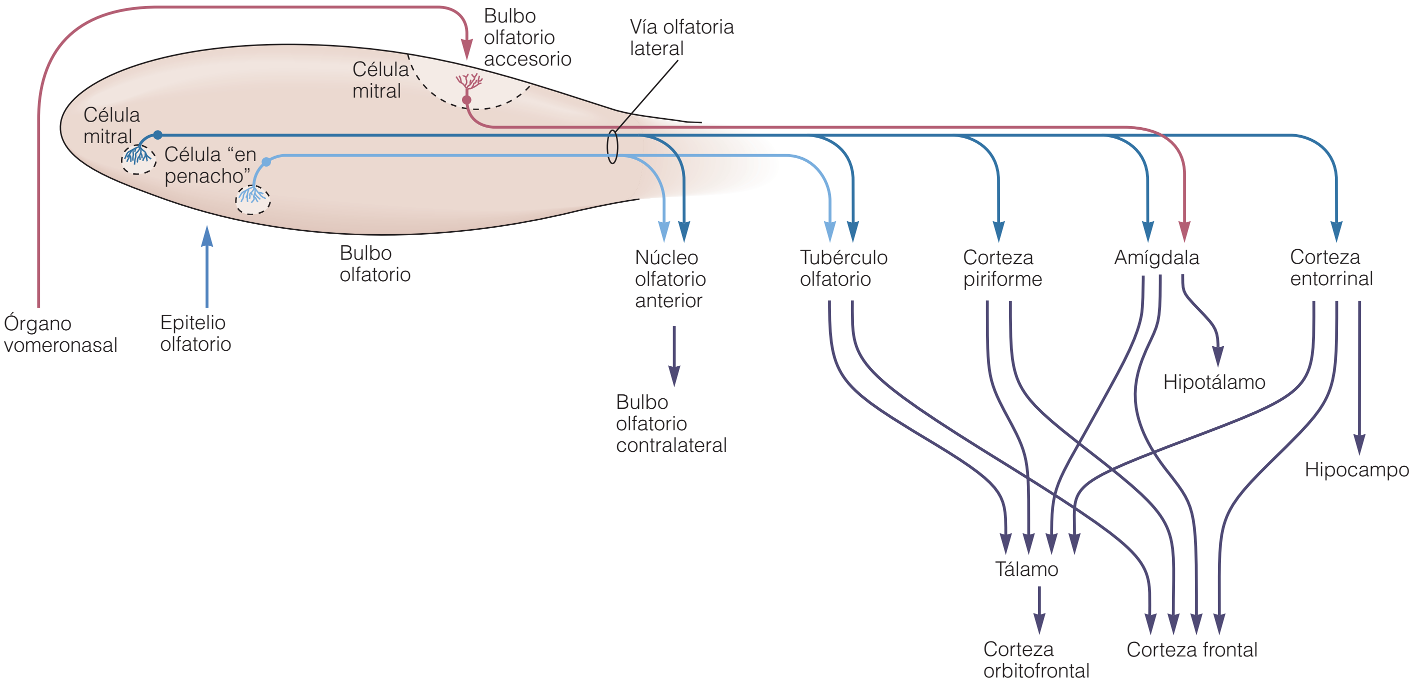

Bulbo olfatorio accesorio
Vía olfatoria lateral
Célula mitral
Célula mitral
Célula "en penacho"
Bulbo olfatorio
Órgano vomeronasal
Epitelio olfatorio
Núcleo olfatorio anterior
Tubérculo olfatorio
Corteza piriforme
Amígdala
Corteza entorrinal
Bulbo olfatorio contralateral
Hipotálamo
Hipocampo
Tálamo
Corteza orbitofrontal
Corteza frontal

FIGURA 14-4 **Esquema de la vía olfatoria.** La información se transmite desde el bulbo olfatorio a través de axones de las células mitrales y "en penacho" que establecen un relevo en la vía olfatoria lateral. Las células mitrales se proyectan a cinco regiones de la corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme y áreas de la amígdala y la corteza entorrinal. Las células "en penacho" se proyectan hacia el núcleo olfatorio anterior y el tubérculo olfatorio; las células mitrales del bulbo olfatorio accesorio se proyectan únicamente hacia la amígdala. La distinción consciente de los olores depende de la neocorteza (cortezas orbitofrontal y frontal). Los aspectos emotivos del olfato se derivan de sus proyecciones límbicas (amígdala e hipotálamo). (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

células mitrales y "en penacho", el bulbo olfatorio contiene **células periglomerulares**, las cuales son neuronas inhibidoras que conectan un glomérulo con otro y, **células granulares**, que carecen de axones y establecen sinapsis recíprocas con las dendritas laterales de las células mitrales y "en penacho" (fig. 14-3). En estas sinapsis, estos dos tipos de células excitan la célula granular, con liberación de glutamato y, a su vez, la célula granular inhibe la célula mitral o "en penacho", con descarga de ácido aminobutírico γ (GABA).

CORTEZA OLFATORIA

Los axones de las células mitrales y "en penacho" se dirigen hacia atrás a través de la **estría olfatoria lateral**, hasta terminar en las dendritas apicales de las células piramidales en cinco regiones de la **corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme, amígdala** y **corteza entorrinal** (fig. 14-4). Desde estas regiones, la información viaja directamente hasta la corteza frontal, o bien, a través del tálamo hasta la corteza orbitofrontal. La distinción consciente de los olores depende de la trayectoria hasta la corteza orbitofrontal. Por lo general, la activación de esta última es mayor en el lado derecho que en el izquierdo y, por consiguiente, la representación cortical del olfato es asimétrica. Probablemente la trayectoria hacia la amígdala participa en las reacciones emocionales a los estímulos olfatorios, mientras que la trayectoria hasta la corteza entorrinal interviene en las memorias olfatorias.

UMBRALES Y DIFERENCIACIÓN OLFATORIAS

El epitelio olfatorio está cubierto por una capa delgada de moco, el cual es secretado por las células de soporte y las glándulas de Bowman, que yacen bajo del epitelio. El moco baña los receptores odorantes de los cilios y proporciona el ambiente tanto molecular como iónico adecuado para la detección de olores.

CUADRO 14-1 **Algunos umbrales olfatorios**

Sustancia	mg/L de aire
Éter etílico	5.83
Cloroformo	3.30
Piridina	0.03
Aceite de menta	0.02
Yodoformo	0.02
Ácido butírico	0.009
Propilmercaptano	0.006
Almizcle artificial	0.00004
Metilmercaptano	0.0000004

RECUADRO CLÍNICO 14-1

Anomalías en la detección de los olores

La **anosmia** (incapacidad para oler), **hiposmia** o **hipoestesia** (menor sensibilidad del olfato) pueden ser consecutivas a una simple congestión nasal, o bien, quizá sean un signo de un trastorno más grave, como una lesión de los nervios olfatorios por fractura de la placa cribiforme; tumores, como neuroblastomas o meningiomas, o infecciones (como abscesos). También la enfermedad de Alzheimer lesiona los nervios olfatorios. Asimismo, el envejecimiento se acompaña de anomalías en el sentido del olfato. Más de 75% de las personas mayores de 80 años de edad padece de alguna deficiencia para identificar los olores. La **hiperosmia** (mayor sensibilidad olfatoria) es menos frecuente que la anosmia, si bien muchas embarazadas son muy sensibles a los olores. La **disosmia** (sentido del olfato distorsionado) es causada por diversos trastornos, como sinusitis, lesión parcial de los nervios olfatorios y mala higiene dental.

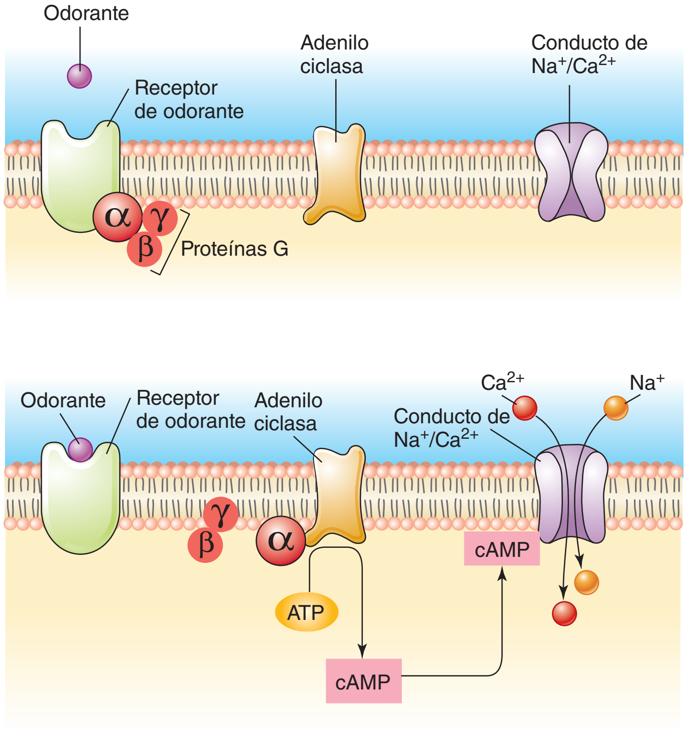


FIGURA 14-5 Transferencia de las señales en un receptor de odorantes. Los receptores olfatorios son receptores enlazados a una proteína G que se disocian al unirse con el odorante. La subunidad α de las proteínas G activa la adenilo ciclasa para que catalice la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último actúa como segundo mensajero para abrir los conductos de cationes. La difusión de iones sodio y calcio (Na^+ y Ca^{2+}) hacia el interior provoca despolarización. (Tomada de Fox SI: *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

En el cuadro 14-1, se muestran los umbrales olfatorios de diversas sustancias, al ilustrar la gran sensibilidad de los receptores odorantes. Por ejemplo, el metilmercaptano, una de las sustancias que contiene el ajo, se detecta desde una concentración menor de 500 pg/L de aire. Además, la distinción olfatoria es extraordinaria; por ejemplo, el ser humano puede reconocer más de 10 000 olores distintos. Por otro lado, la habilidad para precisar las diferencias en la intensidad de un aroma es bastante mala. La concentración de una sustancia que produce un aroma se debe alterar cerca de 30% para poder detectar el cambio. Por el contrario, el umbral análogo para la diferenciación visual es un cambio menor de 1% en la intensidad de la luz. La dirección de la que proviene un olor se identifica por una diferencia mínima en el intervalo que tardan en llegar las moléculas odoríferas hasta ambas narinas.

Por lo regular, las moléculas que producen olores son pequeñas y contienen tres a 20 átomos de carbono; las moléculas con el mismo número de átomos de carbono, pero con una configuración estructural distinta generan olores distintos. Las sustancias con olores intensos poseen un contenido relativamente alto de agua y son liposolubles. En el recuadro clínico 14-1, se describen algunas de las anomalías más frecuentes en la detección de olores.

TRANSFERENCIA DE SEÑALES

Últimamente el sistema olfatorio ha sido motivo de gran interés por el enigma biológico representado por el hecho de que un órgano de los sentidos tan sencillo como el epitelio olfatorio y su representación cerebral, la cual al parecer carece de un alto grado de complejidad, regule la distinción de más de 10 000 olores distintos. Parte de la respuesta a esta interrogante es que existen numerosos receptores odorantes.

Los genes codificadores de alrededor de 1 000 tipos distintos de receptores odorantes forman la familia de genes más grande descrita hasta hoy en mamíferos (mayor que las familias de genes de receptores de inmunoglobulinas y células T combinadas). La secuencia de aminoácidos de los receptores odorantes difiere, pero todos los receptores odorantes se enlazan a proteínas G heterotriméricas. Cuando una molécula aromática se enlaza con su receptor, las subunidades de proteína G (α, β, γ) se disocian (fig. 14-5). La subunidad α activa la adenilo ciclasa para que catalice la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que actúa como segundo mensajero para abrir los conductos de cationes, lo cual genera una corriente hacia el interior dirigida por iones calcio (Ca^{2+}). De esta manera, se origina el potencial regulado de los receptores, que produce un potencial de acción en el nervio olfatorio.

La segunda parte de la respuesta a la cuestión de cómo es posible detectar 10 000 olores distintos, yace en la organización del sistema nervioso en la vía olfatoria. Si bien se conocen millones de neuronas olfatorias, cada una expresa sólo uno de los 1 000 receptores odorantes. Cada neurona se proyecta hacia uno o dos glomérulos (fig. 14-3). De esta manera, se forma un mapa bidimensional definido en el bulbo olfatorio que es exclusivo para ese odorante. Las células mitrales con sus glomérulos se proyectan hacia distintas regiones de la corteza olfatoria.

Los glomérulos olfatorios tienen inhibición lateral regulada por las células periglomerulares y granulares. Este fenómeno agudiza y concentra las señales olfatorias. Además, el potencial del campo extracelular en cada glomérulo varía y las células granulares al parecer regulan la frecuencia de esta variación. Se desconoce la función exacta de dicha variación, pero quizá también ayuda a concentrar las señales olfatorias que llegan a la corteza.

PROTEÍNAS FIJADORAS DE ODORANTES

A diferencia del umbral tan reducido que posee el epitelio olfatorio íntegro para los estímulos olfatorios, los receptores olfatorios aislados sujetos a pinzamiento zonal, poseen un umbral relativamente alto y una latencia prolongada. Además, las moléculas lipófilas que producen olores deben atravesar el moco nasal hidrófilo para llegar a los receptores. Estos hechos han provocado la creencia de que el moco olfatorio contiene una o más **proteínas fijadoras de odorantes** (**OBP**), las cuales concentran los odorantes y los transfieren a los receptores. Ya ha sido posible aislar una proteína fijadora de odorantes de 18 kDa, la cual es exclusiva de la cavidad nasal y probablemente hay otras proteínas similares. La proteína posee una homología considerable con otras proteínas del organismo que son acarreadoras de moléculas lipófilas pequeñas. Al parecer existe una proteína fijadora similar vinculada con el gusto.

ÓRGANO VOMERONASAL

En roedores y otros mamíferos, la cavidad nasal contiene un epitelio olfatorio con forma de placa ubicado a lo largo del tabique nasal en forma de **órgano vomeronasal** bien desarrollado. Esta estructura participa en la percepción de los olores que actúan como **feromonas**. Las neuronas sensitivas vomeronasales se proyectan hacia el **bulbo olfatorio accesorio** y desde allí, principalmente hacia las áreas de la amígdala y el hipotálamo, los cuales intervienen en la reproducción y la ingestión. La aportación vomeronasal repercute de modo considerable en estas funciones. Un ejemplo es el bloqueo de los embarazos en los ratones; las feromonas de un macho de una cepa distinta impiden el embarazo cuando las hembras se cruzan con ese macho, pero si lo hacen con un ratón de la misma cepa, la gestación no se impide. El órgano vomeronasal posee alrededor de 100 receptores odorantes G fijados a proteínas cuya estructura difiere de la del resto del epitelio olfatorio.

En el ser humano este órgano no se ha desarrollado en su totalidad, pero existe un área distinta desde el punto de vista anatómico y bioquímico de epitelio olfatorio en los dos tercios anteriores del tabique nasal y que al parecer es una estructura homóloga. En el ser humano, se ha demostrado la producción de feromonas y además existe una relación estrecha entre el olfato y la función sexual. La publicidad de los perfumes es prueba de este fenómeno. Se dice que el sentido del olfato es más agudo en la mujer en comparación con el varón y que en ella aquél se agudiza durante la ovulación. El olfato y, en menor grado, el gusto, despiertan memorias de largo plazo, hecho observado por novelistas y registrado por psicólogos experimentales.

OLFATEO

La región de la cavidad nasal que contiene los receptores olfatorios se encuentra muy mal ventilada en el ser humano. Con cada ciclo respiratorio, normalmente la mayor parte del aire circula de manera uniforme en los cornetes, si bien hay remolinos que pasan aire sobre el epitelio olfatorio; quizás estos remolinos se forman por convección cuando el aire frío choca con las superficies mucosas tibias. En esta región, la cantidad de aire que llega aumenta de manera considerable al olfatear, acción que comprende la contracción de la porción inferior de las narinas sobre el tabique, con desviación de la corriente de aire hacia arriba. El olfateo es un semirreflejo, el cual suele ocurrir cuando llama la atención un olor nuevo.

PARTICIPACIÓN DE LAS FIBRAS DE DOLOR EN LA NARIZ

El epitelio olfatorio posee numerosas terminaciones nerviosas de fibras nociceptivas del trigémino. Aquéllas son estimuladas por sustancias irritantes y generan el "olor" característico de algunas sustancias, como menta, mentol y cloro. Cuando estas terminaciones se activan por algún irritante nasal también aparecen estornudos, lagrimeo, inhibición respiratoria y otros reflejos.

ADAPTACIÓN

Se sabe que cuando una persona se expone a un olor, aunque sea muy desagradable, su percepción disminuye con el tiempo y finalmente desaparece. Este fenómeno, en ocasiones benéfico, es consecutivo a la adaptación más o menos rápida, o desensibilización, que ocurre en el sistema olfatorio. Esto es gobernado por iones calcio a través de la calmodulina sobre los conductos de iones **regulados por nucleótidos cíclicos** (**CNG**). Cuando una subunidad CNG A4 es desactivada, la adaptación es más lenta.

GUSTO

PAPILAS GUSTATIVAS

El sentido especializado del gusto consta de aproximadamente 10 000 papilas gustativas, las cuales son cuerpos ovoides de 50 a 70 μm. Cada papila gustativa posee cuatro tipos distintos de células: basales, oscuras, claras e intermedias (fig. 14-6). Los últimos tres tipos de células se conocen como **células gustativas tipos I, II y III**. Éstas son las neuronas sensitivas que responden a los estímulos gustativos o **estimulantes del gusto**. Probablemente estos tres tipos de células corresponden a distintas etapas de diferenciación de las células gustativas embrionarias, donde las células claras son las más maduras. Por otro lado, quizá los tipos celulares representan linajes celulares distintos. Los extremos apicales de las células gustativas tienen microvellosidades proyectadas hacia el poro gustativo, el cual es un orificio ubicado en la superficie dorsal de la lengua donde las células gustativas tienen contacto con el contenido bucal. Cada papila gustativa es inervada por 50 fibras nerviosas y, a su vez, cada fibra nerviosa recibe información de un promedio de cinco papilas gustativas. Las células basales se originan a partir de las células epiteliales que rodean a la papila gustativa. Se diferencian al formar células gustativas nuevas y las viejas son sustituidas de manera continua en un promedio de 10 días. Cuando el nervio sensitivo se secciona, las papilas gustativas que inerva degeneran y finalmente desaparecen.

En el ser humano, las papilas gustativas se ubican en la mucosa de la epiglotis, el paladar y la faringe, así como en las paredes de las **papilas** linguales (fig. 14-6). Las **papilas fungiformes** son estructuras redondas cuyo número es mayor cerca de la punta de la lengua; las **papilas circunvaladas** son estructuras grandes

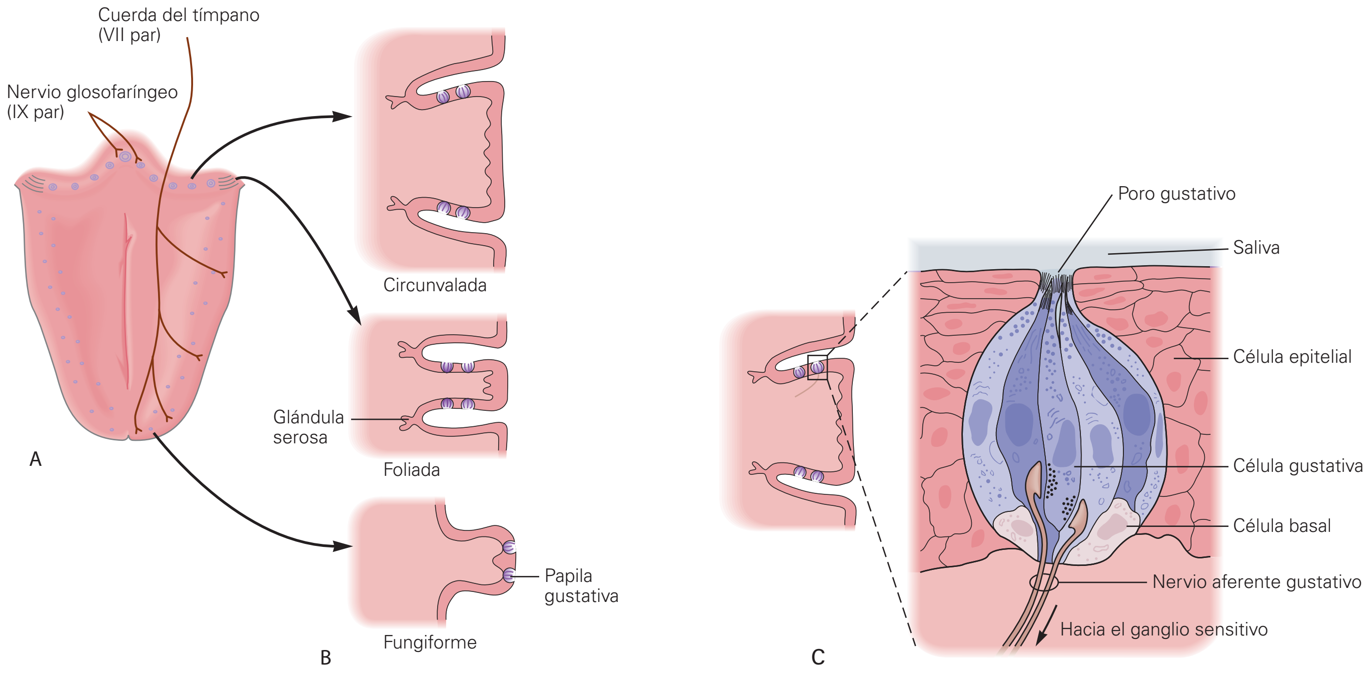


FIGURA 14-6 **Papilas gustativas ubicadas en las papilas de la lengua humana. A)** Las papilas gustativas situadas en los dos tercios anteriores de la lengua son inervadas por la cuerda timpánica del nervio facial; aquéllas ubicadas en el tercio posterior de la lengua son inervadas por la rama lingual del nervio glosofaríngeo. **B)** Los tres principales tipos de papilas (circunvaladas, foliadas y fungiformes) se hallan en áreas específicas de la lengua. **C)** Las papilas gustativas constan de células primordiales basales y tres tipos de células del gusto (oscuras, claras e intermedias). Las células del gusto se extienden desde la base de la papila gustativa hasta el poro gustativo, donde las microvellosidades establecen contacto con los sabores que se disuelven en la saliva y el moco. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

dispuestas en forma de V en la parte posterior de la lengua; las **papilas foliadas** se ubican en el borde posterior de la lengua. Cada papila fungiforme posee hasta cinco papilas gustativas, principalmente en la parte superior de la papila, mientras cada papila circunvalada y foliada tiene hasta 100 papilas gustativas, principalmente a lo largo de los bordes papilares.

VÍAS GUSTATIVAS

Las fibras nerviosas sensitivas que provienen de las papilas gustativas ubicadas en los dos tercios anteriores de la lengua viajan en la cuerda del tímpano del nervio facial y las que provienen del tercio posterior de la lengua llegan al tallo cerebral a través del nervio glosofaríngeo (fig. 14-7). Las fibras de otras áreas fuera de la lengua (p. ej., faringe) llegan al tallo cerebral a través del nervio vago. A cada lado, las fibras mielinizadas, pero con una conducción relativamente lenta que transportan el gusto en estos tres nervios, se unen y forman el área gustativa del **núcleo del haz solitario** (**NTS**) en el bulbo raquídeo (fig. 14-7). Desde allí, los axones de las neuronas de segundo orden ascienden en el lemnisco medial ipsolateral y, en los primates, pasan directamente hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo. A partir de este último, los axones de las neuronas de tercer orden llegan a las neuronas del área anterior de la ínsula y el opérculo frontal en la corteza cerebral ipsolateral. Esta región se ubica en posición rostral al área de la cara de la circunvolución poscentral, la cual quizás es la zona que gobierna la percepción consciente del gusto y la diferenciación del mismo.

SABORES BÁSICOS

El ser humano conoce cinco sabores básicos: **dulce**, **amargo**, **ácido**, **salado** y ***umami***. En el pasado, se pensaba que en la superficie de la lengua existían áreas especiales para los primeros cuatro sabores, pero hoy se sabe que todos se perciben en toda la lengua y las estructuras adyacentes. Los nervios aferentes que se dirigen hacia el núcleo del haz solitario poseen fibras de todos los receptores del gusto, sin que un tipo se ubique en un sitio específico.

El quinto sabor, *umami*, se agregó recientemente a los cuatro sabores clásicos. En realidad, este sabor se conoce desde hace más de 100 años y una vez se estableció la identificación de su receptor. Dicho sabor es desencadenado por el glutamato, especialmente por el glutamato monosódico (MSG), el cual se utiliza de manera extensa en la cocina asiática. Este sabor es agradable y dulce, pero difiere del sabor dulce tradicional.

RECEPTORES Y TRANSFERENCIA DEL GUSTO

En la figura 14-8, se muestran los receptores del gusto. El sabor salado es activado por el cloruro de sodio (NaCl). El gusto sensible a la sal es gobernado por conductos selectivos de sodio conocidos como **ENaC**, que es el conducto epitelial de sodio sensible a la amilorida. La entrada de iones sodio en los receptores de sal despolariza la membrana, lo cual genera el potencial receptor. En el ser humano, la sensibilidad a la amilorida del sabor salado es menos pronunciado que en otras especies; esto sugiere

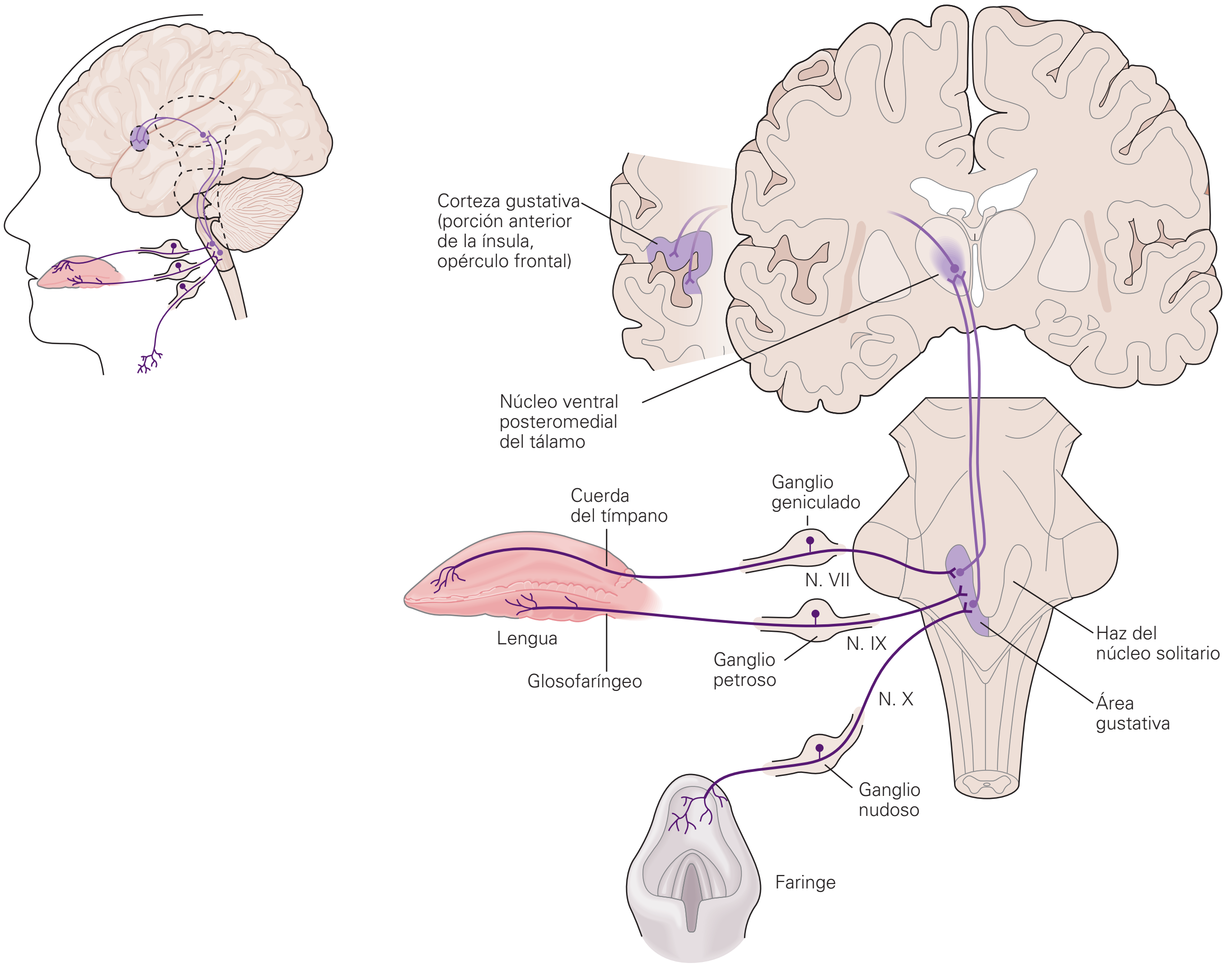

Corteza gustativa (porción anterior de la ínsula, opérculo frontal)
Núcleo ventral posteromedial del tálamo
Cuerda del tímpano
Ganglio geniculado
N. VII
Lengua
Glosofaríngeo
Ganglio petroso
N. IX
N. X
Haz del núcleo solitario
Área gustativa
Ganglio nudoso
Faringe

FIGURA 14-7 **Esquema de las vías del gusto.** Las señales que provienen de las papilas gustativas viajan a través de distintos nervios hasta las áreas gustativas del núcleo del haz solitario, el cual reenvía la información al tálamo; este último proyecta dicha información hacia la corteza gustativa. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

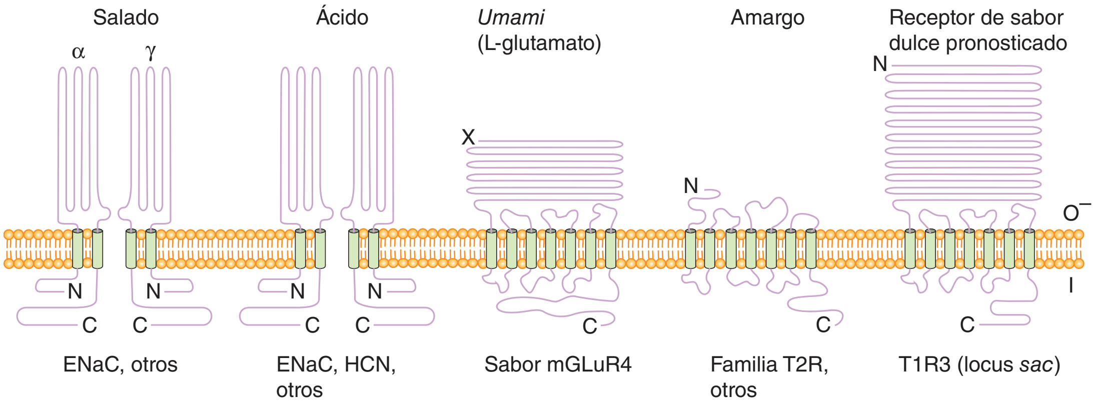

Salado
α
γ
Ácido
Umami (L-glutamato)
Amargo
Receptor de sabor dulce pronosticado
N
X
N
O⁻
I
N
C
N
C
N
C
N
C
C
C
C
ENaC, otros
ENaC, HCN, otros
Sabor mGLuR4
Familia T2R, otros
T1R3 (locus *sac*)

FIGURA 14-8 **Transferencia de señales en los receptores del gusto.** La percepción del sabor salado es gobernada por los conductos epiteliales de sodio (ENaC) selectivos; el sabor ácido es regulado por los conductos epiteliales de sodio permeables a hidrogeniones (H^+); y el sabor *umami* es gobernado por el glutamato que actúa sobre el receptor metabotrópico mGluR4; el sabor amargo es regulado por la familia T2R de receptores enlazados con proteínas G; el sabor dulce depende de la familia T1R3 de receptores vinculados con proteínas G que se unen con la proteína G gustducina. HCN, conducto de cationes regulado por nucleótidos cíclicos y activado por hiperpolarización. (Modificada de Lindemann B: Receptors and transduction in taste. Nature 2001;413:219.)

la existencia de otros mecanismos activadores de los receptores sensibles a la sal.

El sabor ácido es desencadenado por protones (hidrogeniones [H^+]). Los conductos selectivos de sodio permiten la entrada de protones y contribuyen a la sensación del sabor ácido. Asimismo, los hidrogeniones se adhieren a los conductos sensibles al potasio (K^+) y los bloquean. La menor permeabilidad al potasio despolariza la membrana. De igual modo, el **HCN**, conducto de cationes regulado por nucleótidos cíclicos y activado por hiperpolarización, quizá contribuye a la transferencia del sabor ácido, al igual que otros mecanismos.

El sabor *umami* es consecutivo a la activación de un receptor metabotrópico truncado de glutamato, **mGluR4**, que contienen las papilas gustativas. Todavía no se conoce cómo la activación del receptor genera despolarización. Tal vez el glutamato de los alimentos también activa los receptores inotrópicos de glutamato para despolarizar los receptores de *umami*.

El sabor amargo es generado por compuestos distintos. Muchos de éstos son venenos y el sabor amargo sirve como aviso para evitarlos. Algunos compuestos amargos se fijan a los conductos selectivos de iones potasio y los bloquean. Muchos receptores ligados a la proteína G en el genoma humano son receptores del gusto (familia T2R) y son estimulados por sustancias amargas, como la estricnina. En algunos casos, estos receptores se enlazan a la proteína G heterotrimérica, **gustducina**. Esta última reduce el cAMP y aumenta la formación de fosfato de inositol, lo cual provoca despolarización. Otros compuestos amargos son permeables en la membrana e independientes de las proteínas G. Un ejemplo es la quinina.

Asimismo, las sustancias con sabor dulce actúan a través de la proteína G gustducina. La familia T1R3 de receptores enlazados con la proteína G se expresa aproximadamente en 20% de las células gustativas, algunas de las cuales también expresan gustducina. El sabor de los azúcares es dulce, pero también el de otros compuestos, como la sacarina, cuya estructura es completamente distinta. Hoy en día al parecer los azúcares naturales, como la sacarosa y los edulcorantes sintéticos, actúan mediante receptores distintos sobre la gustducina. Al igual que los receptores que responden al sabor amargo, aquellos que reaccionan al sabor dulce se desempeñan mediante nucleótidos cíclicos y el metabolismo del fosfato de inositol.

UMBRALES GUSTATIVOS Y DISTINCIÓN DE LA INTENSIDAD

La habilidad del ser humano para distinguir entre las intensidades de los sabores, al igual que la diferenciación en cuanto a la intensidad del olfato, es relativamente burda. Se necesita un cambio aproximado de 30% en la concentración de la sustancia para poder detectar una diferencia en la intensidad. La concentración umbral de las sustancias a las que responden las papilas gustativas varía según cada sustancia (cuadro 14-2).

Ya ha sido posible clonar una proteína que se fija a las moléculas productoras de sabores. Aquélla es producida por la **glándula de Ebner**, que secreta moco en la hendidura alrededor de las papilas circunvaladas (fig. 14-6) y cuyas funciones, tanto concentradora como transportadora, son probablemente similares a las de la proteína fijadora de odorantes descrita para el olfato. En el recuadro clínico 14-2, se caracterizan algunas de las alteraciones clínicas más frecuentes en la detección del gusto.

CUADRO 14-2 **Algunos umbrales de sabores**

Sustancia	Sabor	Concentración umbral (μmol/L)
Ácido clorhídrico	Ácido	100
Cloruro de sodio	Salado	2 000
Cloruro de estricnina	Amargo	1.6
Glucosa	Dulce	80 000
Sacarosa	Dulce	10 000
Sacarina	Dulce	23

RECUADRO CLÍNICO 14–2

Anomalías en la detección del gusto

La **agusia** (ausencia del sentido del gusto) y la **hipogusia** (menor sentido del gusto) se deben a la lesión de los nervios lingual o glosofaríngeo. Asimismo, algunos trastornos neurológicos, como schwanoma vestibular, parálisis de Bell, disautonomía familiar, esclerosis múltiple y ciertas infecciones (p. ej., meningoencefalopatía ameboidea primaria) también provocan alteraciones en el sentido del gusto. Otras veces, la agusia constituye el efecto adverso de un fármaco, como cisplatino, captoprilo, o deficiencia de vitamina B_3 o cinc. Asimismo, el envejecimiento y el tabaquismo contribuyen a la hipogusia. La **disgusia** o **paragusia** (percepción alterada de los sabores) genera un sabor metálico, salado, desagradable o rancio. En muchos casos, la disgusia es un problema temporal. Algunos factores que contribuyen a la agusia o la hipogusia también provocan un sentido del gusto anómalo.

VARIACIONES Y SECUELAS

El gusto muestra secuelas y fenómenos de contraste, los cuales son similares de cierta manera a las secuelas y los contrastes visuales. Algunos de éstos son “trucos” químicos, pero otros corresponden a fenómenos centrales verdaderos. Se conoce una proteína modificadora del gusto, la **miraculina**, la cual se descubrió en una planta. Si esta proteína se aplica en la lengua, el sabor ácido se transforma en dulce.

Los animales, incluido el ser humano, generan una gran aversión a los alimentos nuevos cuando enferman al comerlos. Estas aversiones tienen gran valor para la supervivencia, puesto que de esta manera impiden la ingestión de venenos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas olfatorias, las células de soporte y las células basales primordiales se ubican en el epitelio olfatorio en la parte superior de la cavidad nasal.
- Los cilios situados en la perilla dendrítica de la neurona olfatoria contienen receptores odorantes que se enlazan a proteínas G heterotriméricas.

- Los axones de las neuronas olfatorias establecen contacto con las dendritas de las células mitrales y "en penacho" de los bulbos olfatorios para formar los glomérulos olfatorios.
- La información del bulbo olfatorio viaja a través de la estría olfatoria lateral directamente hasta la corteza olfatoria, incluidos el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal.
- Las papilas gustativas son órganos especializados del sentido del gusto y están formadas por células primordiales basales y tres tipos de células del gusto (oscuras, claras e intermedias). Tal vez estos tres tipos de células del gusto corresponden a distintas fases de diferenciación embrionaria, donde las células claras son las más maduras. Las papilas gustativas se ubican en la mucosa de la epiglotis, el paladar y la faringe y en las paredes de las papilas linguales.
- Hay receptores para los sabores dulce, ácido, amargo, salado y *umami*. Algunos mecanismos por medio de los cuales las señales son transferidas incluyen el paso a través de conductos de iones, el enlace a algunos conductos de iones y su bloqueo, así como sistemas de segundo mensajero.
- Las fibras aferentes de las papilas gustativas de la lengua viajan a través de los pares craneales VII, IX y X hasta establecer sinapsis en el núcleo del haz solitario. Desde allí, los axones ascienden a través del lemnisco medial ipsolateral hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo y de ese sitio hasta la porción anterior de la ínsula y el opérculo frontal en la corteza cerebral ipsolateral.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Los receptores odorantes
   A) se ubican en el bulbo olfatorio
   B) se encuentran en las dendritas de las células mitrales y "en penacho"
   C) se ubican en las neuronas que se proyectan directamente hacia la corteza olfatoria
   D) se hallan en las neuronas del epitelio olfatorio que se proyectan hacia las células mitrales y de allí directamente a la corteza olfatoria
   E) se ubican en las células de soporte que se proyectan hacia el bulbo olfatorio
2. Los receptores de sabores
   A) para dulce, ácido, amargo, salado y *umami* se encuentran separados en la superficie lingual
   B) son sinónimos de papilas gustativas
   C) constituyen una variedad de quimiorreceptor
   D) son inervados por fibras aferentes de los nervios facial, trigémino y glosofaríngeo
   E) todas las anteriores
3. ¿Cuál de las siguientes no aumenta la habilidad para distinguir diversos olores?
   A) numerosos receptores distintos
   B) el patrón de los receptores olfatorios activados por algún odorante
   C) la proyección de distintos axones de las células mitrales hacia diferentes áreas del cerebro
   D) el contenido alto de arrestina β en las neuronas olfatorias
   E) el olfateo
4. Como resultado de un accidente automovilístico, un niño de 10 años de edad sufrió una lesión cerebral que abarcó las cortezas periamigdaloide, piriforme y entorrinal. ¿Cuál de las deficiencias sensitivas siguientes sufrirá?
   A) alteraciones visuales
   B) hiperosmia
   C) problemas auditivos
   D) trastornos del gusto y el olfato
   E) no padecerá deficiencias sensitivas importantes
5. ¿Cuál de los pares siguientes es *incorrecto*?
   A) conducto epitelial de sodio: amargo
   B) gustducina α: sabor amargo
   C) núcleo del haz solitario: presión arterial
   D) surco de Heschel: olfato
   E) glándulas de Ebner: agudeza gustativa
6. ¿Cuál de los siguientes es verdadero sobre la transmisión del olfato?
   A) una neurona olfatoria expresa gran variedad de receptores de odorantes
   B) la inhibición lateral en el glomérulo olfatorio reduce la habilidad para diferenciar entre varios tipos de receptores de odorantes
   C) la diferenciación consciente de los olores depende de la vía hacia la corteza orbitofrontal
   D) el olfato se encuentra muy relacionado con el gusto puesto que los receptores odorantes y de los sabores utilizan las mismas vías centrales
   E) todas las anteriores
7. ¿Cuál de los siguientes es falso respecto del sentido del gusto?
   A) las fibras nerviosas sensitivas que provienen de las papilas gustativas ubicadas en los dos tercios anteriores de la lengua viajan en la cuerda del tímpano del nervio facial
   B) las fibras nerviosas sensitivas de las papilas gustativas ubicadas en el tercio posterior de la lengua viajan en la rama petrosa del nervio glosofaríngeo
   C) la vía desde las papilas gustativas ubicadas en el lado izquierdo de la lengua se transmite de modo ipsolateral hasta la corteza cerebral
   D) las células de soporte de las papilas gustativas sirven como células primordiales para el crecimiento de nuevas papilas gustativas
   E) la vía desde los receptores del gusto comprende sinapsis en el núcleo del haz solitario en el tallo cerebral y el núcleo ventral posterior y medial en el tálamo
8. A una mujer de 20 años de edad se le diagnosticó parálisis de Bell (lesión del nervio facial). ¿Cuáles de los siguientes datos mostrará con seguridad?
   A) pérdida del sentido del gusto
   B) contracciones faciales
   C) párpado péndulo
   D) parálisis facial ipsolateral
   E) todas las anteriores

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Adler E, et al: A novel family of mammalian taste receptors. Cell 2000; 100:693.

Anholt RRH: Odor recognition and olfactory transduction: The new frontier. Chem Senses 1991;16:421.

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.

Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF: The molecular physiology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 2000;10:519.

Gold GH: Controversial issues in vertebrate olfactory transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:857.

Herness HM, Gilbertson TA: Cellular mechanisms of taste transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:873.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Lindemann B: Receptors and transduction in taste. Nature 2001; 413:219.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nature Rev Neurosci 2004;5:263.

Ronnett GV, Moon C: G proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 2002;64:189.

Shepherd GM, Singer MS, Greer CA: Olfactory receptors: A large gene family with broad affinities and multiple functions (Review). Neuroscientist 1996;2:262.

Stern P, Marks J (editors): Making sense of scents. Science 1999; 286:703.

Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos

CAPÍTULO

15

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos principales de ritmos que conforman el electroencefalograma (EEG).
- Listar los usos clínicos principales del electroencefalograma.
- Resumir las características conductuales y electroencefalográficas de cada una de las etapas del sueño sin movimiento ocular rápido (NREM) y con movimiento ocular rápido (REM), y el mecanismo que explica su generación.
- Describir el patrón de sueño nocturno normal de los adultos y las variaciones en su patrón desde el nacimiento hasta la vejez.
- Caracterizar el ritmo circadiano y la función de los núcleos supraquiasmáticos en su regulación.
- Describir la regulación diurna de la síntesis de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal y su secreción a la corriente sanguínea.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las diversas vías sensitivas descritas en los capítulos 11 a 14, transmiten impulsos de órganos sensitivos mediante cadenas de tres o cuatro neuronas a sitios particulares en la corteza cerebral. Los impulsos hacen posible la percepción y la localización de sensaciones individuales. Sin embargo, éstas deben procesarse en el cerebro despierto para ser percibidas. Al menos en los mamíferos, hay un espectro de estados conductuales que varían desde el sueño profundo al sueño ligero, sueño de movimientos oculares rápidos y dos estados de vigilia: conciencia relajada y conciencia con atención enfocada. Hay patrones leves de actividad eléctrica cerebral, que se relacionan con cada uno de estos estados. Las variaciones de retroalimentación dentro de la corteza cerebral y entre el tálamo y la corteza sirven como generadores de esta actividad y posibles determinantes del estado conductual. Es posible despertar al sujeto con estimulación sensitiva y por impulsos que ascienden por el centro reticular del mesencéfalo. Muchas de estas actividades tienen fluctuaciones rítmicas con duración cercana a 24 h; o sea, son **circadianos**.

TÁLAMO, CORTEZA CEREBRAL Y FORMACIÓN RETICULAR

NÚCLEOS DEL TÁLAMO

El tálamo es una acumulación grande de grupos neuronales en el diencéfalo; participa en las funciones sensitiva, motora y límbica. Toda la información que llega a la corteza se procesa en el tálamo, razón por lo cual se denomina“compuerta” a la corteza cerebral.

El tálamo puede dividirse en núcleos que se proyectan de manera difusa en regiones amplias de la neocorteza y los núcleos que se proyectan en áreas pequeñas específicas de la neocorteza y el sistema límbico. Los núcleos que se proyectan en regiones amplias de la neocorteza son los **núcleos medial e intralaminar**. Los núcleos proyectados hacia áreas específicas incluyen los núcleos de relevo sensitivo específico y núcleos participantes en mecanismos de control eferente. Los **núcleos de relevo sensitivo específicos** comprenden los cuerpos geniculados medial y lateral, los cuales transmiten impulsos auditivos y visuales a las cortezas auditiva y visual, y los núcleos posterior lateral ventral (VPL) y posteromedial ventral, que transmiten información somatosensitiva al giro poscentral. Los núcleos ventral anterior y el ventral lateral participan en la función motora. Reciben información de los ganglios basales y el cerebelo para proyectarla a la corteza motora. Los núcleos anteriores reciben aferentes de los cuerpos mamilares y envían información a la corteza límbica, donde ésta puede participar en la memoria y las emociones. La mayoría de los núcleos talámicos descritos corresponde a neuronas excitatorias que liberan glutamato. El tálamo también contiene neuronas inhibitorias en el **núcleo talámico reticular**. Estas neuronas liberan ácido aminobutírico γ (GABA) y, a diferencia de las otras neuronas talámicas descritas, sus axones no se dirigen a la corteza. En lugar de eso, ellos son interneuronas talámicas y regulan las respuestas de otras neuronas talámicas a la información proveniente de la corteza.

ORGANIZACIÓN CORTICAL

La neocorteza está organizada en seis capas (fig. 15-1). El tipo neuronal más abundante es la célula piramidal, con un extenso árbol dendrítico vertical (figs. 15-1 y 15-2) que pueden llegar a la superficie cortical. Sus cuerpos celulares se encuentran en todas las capas corticales, excepto la capa I. Los axones de estas células casi siempre emiten colaterales recurrentes que regresan y forman sinapsis en las porciones superficiales de los árboles dendríticos. Las aferentes de núcleos específicos del tálamo terminan sobre todo en la capa cortical IV, mientras que las aferentes inespecíficas se distribuyen en las capas I-IV. Las neuronas piramidales son las únicas neuronas de proyección de la corteza y son de tipo excitatorio que liberan glutamato en sus terminaciones. Las otras variedades de células corticales comprenden neuronas de circuito local (interneuronas), las cuales se clasificaron según su forma, patrón de proyección y neurotransmisor. Las interneuronas inhibitorias (células "en canasta" y células "en candelero") liberan ácido aminobutírico γ como neurotransmisor.

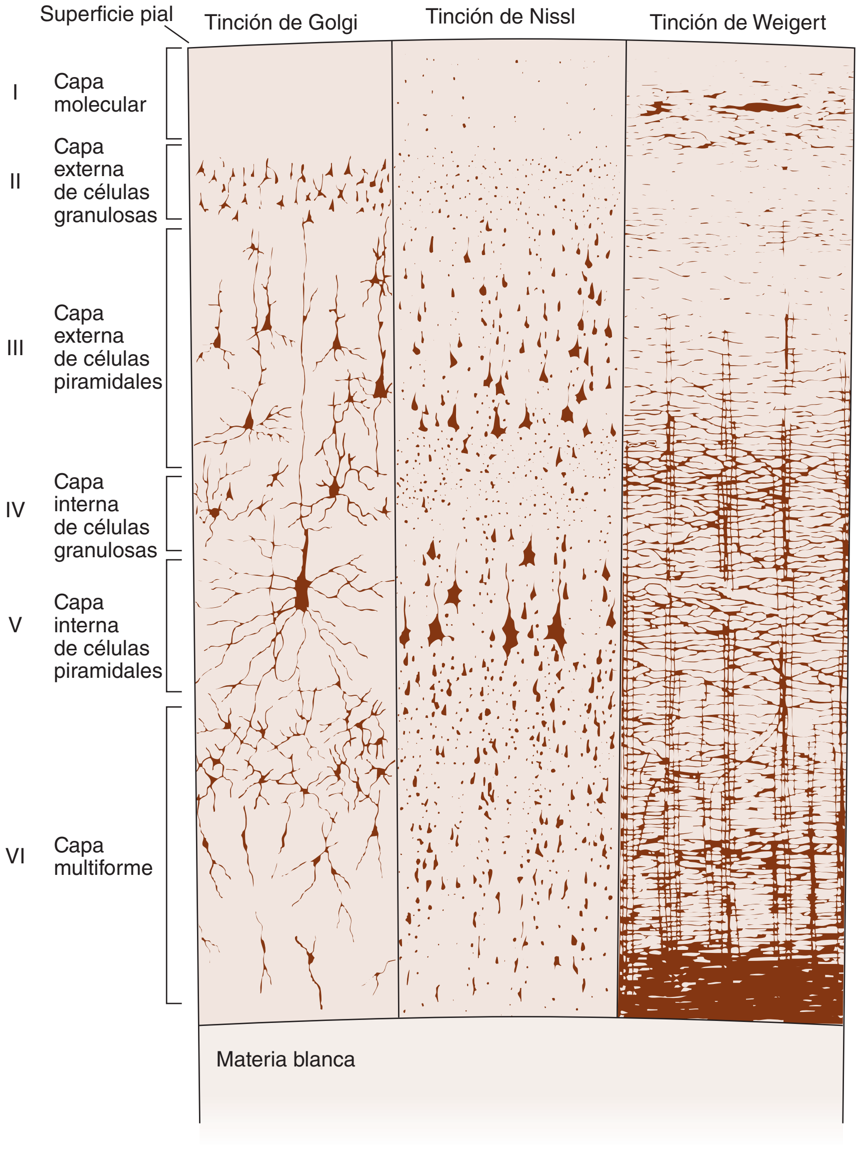

Superficie pial
Tinción de Golgi
Tinción de Nissl
Tinción de Weigert
I
Capa molecular
II
Capa externa de células granulosas
III
Capa externa de células piramidales
IV
Capa interna de células granulosas
V
Capa interna de células piramidales
VI
Capa multiforme
Materia blanca

FIGURA 15-1 **Estructura de la corteza cerebral.** Las capas de la corteza están indicadas por los números. La tinción de Golgi muestra los cuerpos celulares neuronales y las dendritas; la tinción de Nissl deja ver los cuerpos celulares, y la tinción de Weigert para vaina de mielina muestra las fibras nerviosas mielinizadas. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: *The Anatomy of the Nervous System*, 10th ed. Saunders, 1959.)

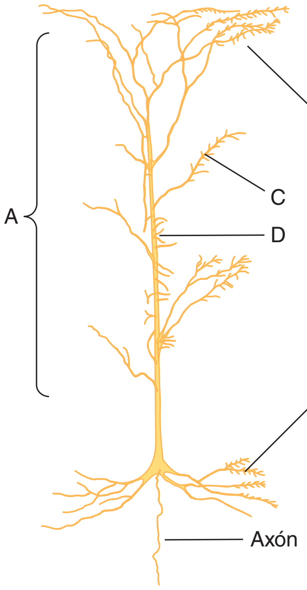


FIGURA 15-2 **Célula piramidal neocortical. Se muestra la distribución de las neuronas que terminan en ella. A** señala aferentes inespecíficas de la formación reticular y el tálamo; **B** indica colaterales recurrentes de los axones de células piramidales; **C** apunta fibras comisurales de sitios de imagen en espejo en el hemisferio contralateral; **D** señala aferentes específicas de núcleos sensitivos talámicos de relevo. (Modificada de Chow KL, Leiman AL: The structural and functional organization of the neocortex. Neurosci Res Program Bull 1970;8:157.)

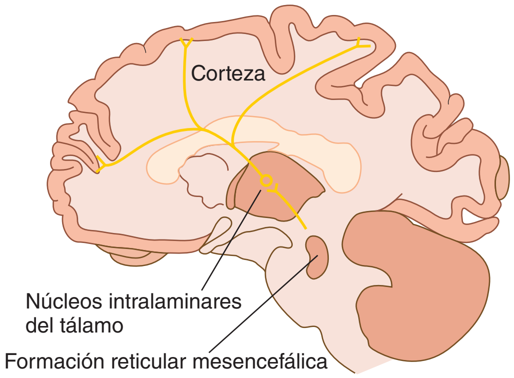

Corteza
Núcleos intralaminares del tálamo
Formación reticular mesencefálica

FIGURA 15-3 **Diagrama que muestra el sistema reticular ascendente en el mesencéfalo humano, sus proyecciones a los núcleos intralaminares del tálamo y la salida desde los núcleos intralaminares a muchas partes de la corteza cerebral.** Se observa la activación de estas áreas en imágenes obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET) cuando el sujeto pasa de un estado despierto relajado a una tarea que demanda atención.

Las células “en canasta” tienen terminaciones axónicas largas que rodean el cuerpo de las neuronas piramidales; forman la mayoría de las sinapsis inhibitorias en los cuerpos y las dendritas piramidales. Las células “en candelero” constituyen una fuente poderosa de inhibición de las células piramidales porque tienen terminaciones axónicas que finalizan sólo en el segmento inicial del axón de la célula piramidal. Sus botones terminales forman cortas hileras verticales que parecen candeleros, lo cual explica su nombre. Las células estrelladas espinosas son interneuronas excitatorias que descargan glutamato como neurotransmisor. Estas células se encuentran sobre todo en la capa IV y son un receptor importante de información sensitiva derivada del tálamo; ellas conforman un ejemplo de neurona multipolar (con arborizaciones locales dendríticas y axónicas; cap. 4).

Además de organizarse en capas, la corteza también lo hace en columnas. Las neuronas dentro de una columna tienen propiedades de respuesta similares, lo cual sugiere que comprenden una red de procesamiento local (p. ej., columnas de orientación y dominancia ocular en la corteza visual).

FORMACIÓN RETICULAR Y SISTEMA ACTIVADOR ASCENDENTE

La **formación reticular**, el centro reticular filogenéticamente antiguo del cerebro, ocupa la parte media ventral del bulbo y el mesencéfalo. Es sobre todo un área anatómica formada por varios cúmulos neurales y fibras con funciones poco evidentes. Por ejemplo, aquélla contiene los cuerpos celulares y las fibras de muchos de los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, adrenérgicos y colinérgicos. Asimismo, posee muchas de las áreas encargadas de la regulación de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la respiración. Algunas de las fibras descendentes de la formación reticular inhiben la transmisión en las vías sensitivas y motoras de la médula espinal; varias zonas reticulares, y las vías que emergen de ellas participan en la espasticidad y ajuste de los reflejos de estiramiento. En este capítulo, se consideran el **sistema activador reticular** (**RAS**) y los componentes relacionados del cerebro encargados del estado de conciencia y el sueño.

El sistema activador reticular es una vía polisináptica compleja que nace de la formación reticular del tallo encefálico, con proyecciones a los núcleos intralaminares y reticulares del tálamo, los cuales a su vez se proyectan de manera difusa e inespecífica a amplias regiones de la corteza (fig. 15-3). Las colaterales confluyen en él, no sólo desde haces sensitivos ascendentes largos, sino también de los sistemas trigémino, auditivo, visual y olfatorio. La complejidad de la red neuronal y el grado de convergencia en este sistema eliminan la especificidad por modalidad, y la mayoría de las neuronas reticulares se activa con la misma facilidad con distintos estímulos sensitivos. Por tanto, el sistema es **inespecífico**, mientras que las vías sensitivas clásicas son **específicas**, ya que sus fibras se activan sólo con un tipo de estimulación sensitiva.

POTENCIALES CORTICALES EVOCADOS

Los fenómenos eléctricos que ocurren en la corteza después de la estimulación de un órgano sensitiva, pueden vigilarse con un electrodo explorador conectado con otro electrodo en un punto indiferente a alguna distancia. Se observa una respuesta característica en animales anestesiados con barbitúrico, el cual elimina gran parte de la actividad eléctrica de fondo. Si el electrodo explorador se halla sobre el área receptora primaria para un sentido particular, aparece una onda superficial positiva con una latencia de 5 a 12 ms. Luego le sigue una pequeña onda negativa y después a menudo aparece una desviación positiva más grande y más pronunciada con una latencia de 20 a 80 ms. La primera secuencia de onda positiva-negativa es el **potencial evocado primario**, la segunda es la **respuesta secundaria difusa**.

El potencial evocado primario es muy específico en su localización y sólo puede observarse donde terminan las vías de un órgano sensitivo particular. Un electrodo en la superficie pial de la corteza capta la actividad a una profundidad de sólo 0.3 a 0.6 mm. La respuesta primaria es negativa en lugar de positiva cuando se registra con un microelectrodo insertado en las capas II-VI de la corteza subyacente y la onda negativa dentro de la corteza va seguida de una onda positiva. La secuencia negativa-positiva indica despolarización de las dendritas y los cuerpos de las células en la corteza, seguida de hiperpolarización. La secuencia de onda positiva-negativa registrada en la superficie de la corteza ocurre porque las capas corticales superficiales son positivas en relación con la negatividad inicial, luego negativa con respecto a la hiperpolarización profunda. En animales o seres humanos no anestesiados, el potencial evocado primario se oculta en gran medida por la actividad espontánea del cerebro, pero puede demostrarse si se superponen múltiples trazos para contrarrestar la actividad de fondo. Dicho potencial es un poco más difuso en animales no anestesiados, pero aún se ubica bien en comparación con la respuesta secundaria difusa.

A diferencia de la respuesta primaria, la reacción secundaria difusa positiva en la superficie no está muy localizada. Aparece al mismo tiempo en la mayor parte de la corteza y se debe a la actividad en las proyecciones desde la línea media y los núcleos talámicos relacionados.

BASE FISIOLÓGICA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

La actividad eléctrica de fondo del encéfalo en animales no anestesiados se describió por primera vez en el siglo XIX. Después, el psiquiatra alemán, Hans Berger, la analizó de manera sistemática e introdujo el término **electroencefalograma** (**EEG**) para referirse al registro de las variaciones en el potencial del cerebro. El electroencefalograma puede registrarse con electrodos en el cuero cabelludo con el cráneo intacto o con electrodos sobre o dentro del cerebro. El término **electrocorticograma** (**ECoG**) se aplica al registro obtenido con electrodos sobre la superficie pial de la corteza.

Los registros de electroencefalograma pueden ser **bipolares** o **unipolares**. Los registros bipolares muestran fluctuaciones en la diferencia de potencial entre dos electrodos corticales; los registros unipolares muestran la diferencia de potencial entre un electrodo cortical y un electrodo en teoría indiferente que está en alguna parte del cuerpo distante de la corteza.

DIPOLOS CORTICALES

El electroencefalograma registrado en el cuero cabelludo es una medida de la suma de potenciales dendríticos postsinápticos y no de potenciales de acción (fig. 15-4). Las dendritas de las células corticales constituyen un bosque de unidades con orientación similar muy próximas entre ellas, situadas en las capas superficiales de la corteza cerebral (fig. 15-1). Tal vez se generen potenciales propagados en las dendritas. Además, las colaterales axónicas recurrentes terminan en las dendritas en las capas superficiales. Cuando se activan las terminaciones excitatorias e inhibitorias de las dendritas de cada célula, la corriente fluye hacia dentro y fuera de estos vertederos de corriente, así como de fuentes del resto de los procesos dendríticos y el cuerpo celular. Por tanto, la relación célula-dendrita es la de un dipolo en constante cambio. El flujo de corriente en este dipolo produce fluctuaciones de potencial similares a una onda en un conductor de volumen (fig. 15-4). Cuando la suma de la actividad dendrítica es negativa con respecto a la célula, esta última se halla despolarizada e hiperexcitable; cuando es positiva, la célula está hiperpolarizada y es menos excitable. La corteza cerebelar y el hipocampo son dos regiones más del sistema nervioso central (SNC) donde se encuentran muchos procesos dendríticos paralelos complejos debajo de la piamadre sobre una capa de células. En ambas áreas, ocurren fluctuaciones rítmicas características en el potencial superficial, similar a las observadas en el electroencefalograma cortical.

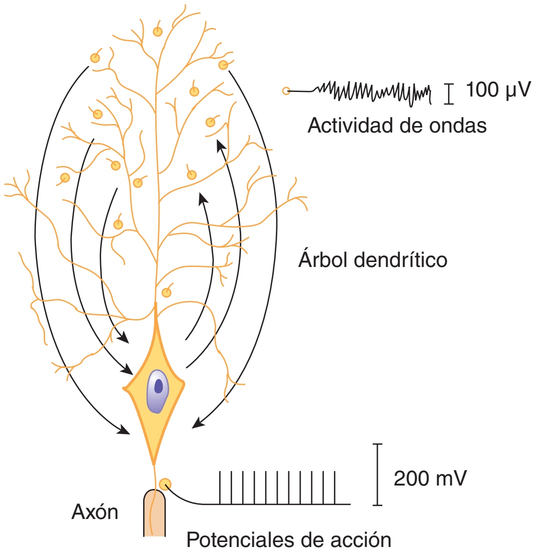


FIGURA 15-4 Comparación diagramática de las respuestas eléctricas del axón y las dendritas de una neurona cortical grande. El flujo de corriente hacia y desde los botones sinápticos de las dendritas produce actividad de ondas, mientras se transmiten potenciales de acción todo o nada por el axón.

USOS CLÍNICOS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

A veces, el electroencefalograma ayuda a localizar procesos patológicos. Cuando hay una acumulación de líquido sobre una parte de la corteza, quizá se amortigüe la actividad de esta área. Este hecho tal vez ayude a diagnosticar y ubicar trastornos, como hematomas subdurales. Las lesiones en la corteza cerebral inducen la formación local de ondas irregulares o lentas, las cuales pueden captar las derivaciones del electroencefalograma. A veces, los focos epileptógenos generan ondas de alto voltaje que pueden localizarse.

La epilepsia es un síndrome con múltiples causas. En algunas modalidades, se observan patrones electroencefalográficos característicos durante las crisis convulsivas. Sin embargo, entre estas últimas con frecuencia es difícil demostrar alguna alteración. Las crisis convulsivas se clasifican en **parciales** (**focales**) y **generalizadas**.

Las crisis convulsivas parciales se originan en un grupo pequeño de neuronas y quizá sean resultado de una lesión cefálica, infección cerebral, apoplejía o tumor, pero muchas veces se desconoce la causa. Los síntomas dependen del foco convulsivo. Se dividen en **crisis convulsivas parciales simples** (sin pérdida de la conciencia) y **crisis convulsivas parciales complejas** (con alteración del estado de conciencia). Un ejemplo de una convulsión parcial son las sacudidas localizadas en una mano que progresan a movimientos clónicos de todo el brazo. Casi siempre hay un **aura** que precede al inicio de una crisis convulsiva parcial e incluye sensaciones anómalas. El periodo después de una convulsión hasta que se recupera la función neurológica normal se llama **periodo posictal**.

Las crisis convulsivas generalizadas se relacionan con actividad eléctrica difundida y ésta afecta ambos hemisferios al mismo tiempo. Además, aquéllas se subdividen en categorías **convulsivas** y **no convulsivas**, según la presencia de movimientos tónicos o clónicos. Las **crisis convulsivas de ausencia** (antes llamadas crisis convulsivas de pequeño mal) corresponden a una de las presentaciones de crisis convulsivas generalizadas no convulsivas caracterizadas por la pérdida momentánea del estado de conciencia. Se relacionan con dobletes (3/s), cada uno formado por una espiga típica y una onda redondeada, que duran cerca de 10 s (fig. 15-5). No se acompañan de aura ni periodo posictal.

La crisis convulsiva generalizada más frecuente es la **crisis convulsiva tonicoclónica** (antes llamada convulsión de gran mal). Se presenta con inicio súbito de contracción de los músculos de las extremidades (**fase tónica**) que dura unos 30 s, seguida de una fase clónica con sacudidas simétricas de las extremidades como resultado de la contracción y la relajación alternadas (**fase clónica**); dura 1 a 2 min. Durante la fase tónica, se observa actividad electroencefalográfica rápida. Al momento de cada sacudida clónica hay ondas lentas, cada una precedida por una espiga. Se observan ondas lentas por algún tiempo después de un episodio.

La investigación reciente proporciona información sobre la posible participación de la liberación de glutamato desde los astrocitos en la fisiopatología de la epilepsia. También hay evidencia que apoya la idea de la reorganización de los astrocitos, junto con la generación de dendritas y la formación de nuevas sinapsis, lo cual establece la base estructural para la excitación recurrente del cerebro epiléptico. En el recuadro clínico 15-1, se presenta información sobre la función de las mutaciones genéticas en algunas modalidades de epilepsia.

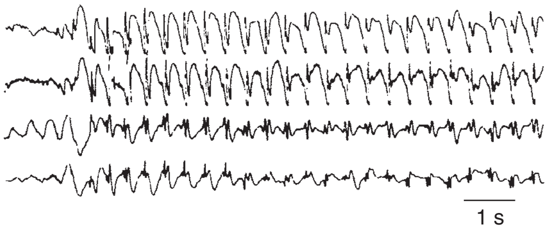


FIGURA 15-5 **Crisis convulsivas de ausencia.** Registro de cuatro derivaciones electroencefalográficas de un niño de seis años de edad que tuvo una de sus "crisis en blanco" durante el registro, en la cual perdió conciencia de su ambiente y parpadeó. El tiempo está indicado por la línea de calibración horizontal. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations,* 25th ed. McGraw-Hill, 2003.)

RECUADRO CLÍNICO 15-1

Mutaciones genéticas y epilepsia

La epilepsia no tiene tendencias geográficas, raciales, genéricas o sociales. Puede presentarse a cualquier edad, pero se diagnostica más a menudo en la lactancia, la infancia, la adolescencia y la vejez. Según la Organización Mundial de la Salud, se calcula que 50 millones de personas en todo el mundo (8.2 por cada 1 000 individuos) presentan crisis convulsivas epilépticas. La prevalencia en países en vías de desarrollo (como Colombia, Ecuador, India, Liberia, Nigeria, Panamá, República Unida de Tanzania y Venezuela) es mayor de 10 por cada 1 000. Muchas personas afectadas experimentan crisis convulsivas no provocadas, por ninguna razón aparente y sin otras alteraciones neurológicas. Estos casos se denominan **epilepsia idiopática** y se asume que son de origen genético. Las mutaciones en los conductos de potasio, sodio y cloro activados por voltaje se han vinculado con algunas modalidades de epilepsia idiopática. Los conductos iónicos mutados originan aumento de la excitabilidad por varios mecanismos patogénicos. En fecha reciente, los científicos identificaron al gen mutado generador del desarrollo de la **epilepsia infantil de ausencia** (**CAE**). Se encontró que varios pacientes con este padecimiento tienen mutaciones en el gen de una subunidad del receptor para ácido aminobutírico γ llamado **GABRB3**. Además, ya se identificaron mutaciones SCN1A y SCN1B en una modalidad hereditaria de epilepsia llamada **epilepsia generalizada con episodios febriles**. *SCN1A* y *SCN1B* son genes de la subunidad del conducto para sodio que poseen expresión amplia en el sistema nervioso. Se sospecha la presencia de mutaciones SCN1A en varias modalidades de epilepsia.

CICLO SUEÑO-VIGILIA

RITMOS α, β y γ

En los seres humanos adultos despiertos, pero en reposo con la mente libre y los ojos cerrados, el componente principal del electroencefalograma es un patrón bastante regular de ondas con una frecuencia de 8 a 13 Hz y amplitud de 50 a 100 μV cuando se registran en el cuero cabelludo. Este patrón es el **ritmo** α (fig. 15-6). Éste es más prominente en los lóbulos parietal y occipital, y se relaciona con niveles bajos de atención. Se ha observado un ritmo similar en muchas especies de mamíferos. Existen algunas variaciones menores de una especie a otra, pero en todos los mamíferos el patrón es notoriamente parecido (recuadro clínico 15-2).

Cuando la atención se enfoca en algo, el ritmo α cambia a una actividad irregular de voltaje bajo y de 13 a 30 Hz, el **ritmo** β (fig. 15-6). Este fenómeno se llama **bloqueo** α y puede producirse con cualquier forma de estimulación sensitiva o concentración mental, como la solución de problemas matemáticos. Otro término para este fenómeno es **excitación** o **respuesta de alerta**, ya que se relaciona con el estado excitado, de alerta. También se le ha llamado **desincronización**, ya que representa la interrupción de la actividad neural sincronizada evidente necesaria para generar ondas regulares. Sin embargo, la actividad electroencefalográfica rápida observada en el estado de alerta también está sincronizada, aunque a una mayor frecuencia. Por tanto, el término *desincronización* es engañoso. Las **oscilaciones γ** a 30 a

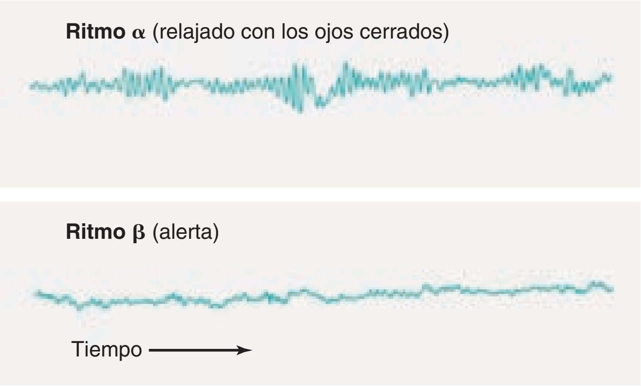


FIGURA 15-6 Registros electroencefalográficos que muestran los ritmos α y β. Cuando se enfoca la atención en algo, el ritmo α de 8 a 13 Hz es sustituido por actividad irregular con voltaje bajo de 13 a 30 Hz, el ritmo β. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

RECUADRO CLÍNICO 15-2

Variaciones en el ritmo α

En los seres humanos, la frecuencia del ritmo electroencefalográfico dominante en reposo varía con la edad. En lactantes hay una actividad rápida parecida a la β, pero el ritmo occipital corresponde a un patrón lento de 0.5 a 2 Hz. Durante la infancia, este último ritmo se acelera y el patrón α adulto aparece de manera gradual durante la adolescencia. La frecuencia del ritmo α disminuye con la concentración baja de glucosa, la temperatura corporal baja, las concentraciones reducidas de hormonas glucocorticoides y el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ($PaCO_2$). Aquélla aumenta en las situaciones inversas. A veces, se usa la respiración excesiva forzada para disminuir el dióxido de carbono en sangre arterial en la clínica con el propósito de inducir alteraciones electroencefalográficas latentes.

80 Hz se ven a menudo cuando un individuo se encuentra alerta y enfoca su atención en algo. Muchas veces dichas oscilaciones sustituyen la actividad rápida irregular cuando el individuo inicia la acción motora como respuesta al estímulo.

ETAPAS DEL SUEÑO

Hay dos tipos de sueño: **sueño con movimientos oculares rápidos (REM)** y **sueño sin REM (NREM)** o **de ondas lentas**. El primero se llama así por los movimientos oculares característicos que ocurren durante esta etapa del sueño. El segundo se divide en cuatro etapas (fig. 15-7). Una persona que se queda dormida entra primero a la etapa 1, aparece un patrón electroencefalográfico con voltaje bajo y frecuencia mixta. En esta etapa temprana del sueño de ondas lentas, puede verse el **ritmo** θ (4 a 7 Hz). Durante todo el sueño sin movimientos oculares rápidos, se observa alguna actividad del músculo esquelético, pero no hay movimientos oculares. La etapa 2 está marcada por la aparición de ondas sinusoidales llamadas **husos del sueño** (12 a 14 Hz) y ondas bifásicas ocasionales de alto voltaje denominadas **complejos K**. En la etapa 3, un **ritmo** δ de gran amplitud (0.5 a 4 Hz) domina las ondas electroencefalográficas. En la etapa 4, se ve la máxima disminución en la velocidad, con ondas grandes. Por tanto, las características del sueño profundo corresponden a un patrón de ondas lentas rítmicas, lo cual indica **sincronización** marcada; a veces esto se llama **sueño de ondas lentas**. Aunque los ritmos θ y δ son normales durante el sueño, su aparición en la vigilia constituye un signo de disfunción cerebral.

SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS

Las ondas lentas de gran amplitud observadas en el electroencefalograma durante el sueño son sustituidas de manera periódica por actividad electroencefalográfica rápida de voltaje bajo parecida a la del estado de alerta de la vigilia y de la etapa 1 del sueño (fig. 15-7). Por esta razón, el sueño de movimientos oculares rápidos también se llama **sueño paradójico**. No obstante, el sueño no se interrumpe; de hecho, se eleva el umbral para el despertar mediante estímulos sensitivos y estimulación de la formación

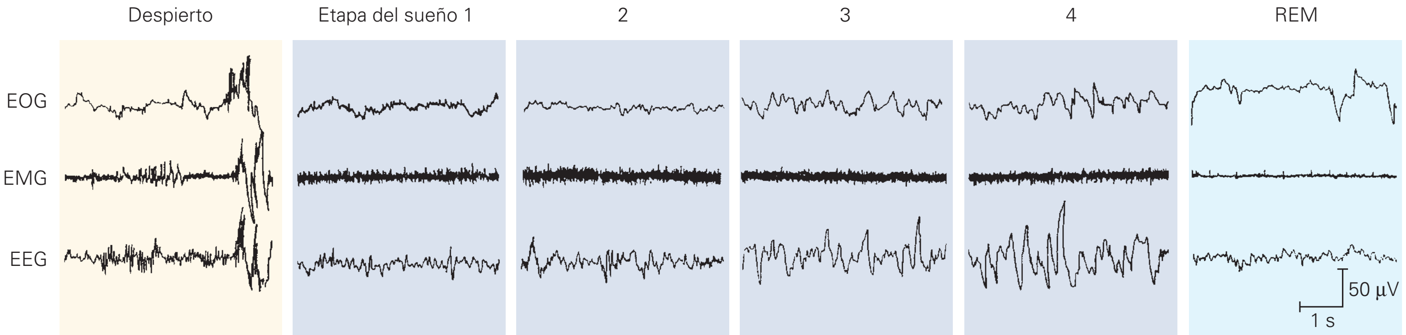


FIGURA 15-7 Electroencefalograma (EEG) y actividad muscular durante varias etapas del ciclo sueño-vigilia. El sueño sin movimientos oculares rápidos tiene cuatro etapas. La etapa 1 se caracteriza por disminución ligera en la velocidad del electroencefalograma. La etapa 2 tiene complejos K de gran amplitud y husos. Las etapas 3 y 4 tienen ondas δ lentas de amplitud alta. El sueño de movimientos oculares rápidos se caracteriza por dichos movimientos, pérdida del tono muscular y un patrón de actividad de baja amplitud y alta frecuencia. La actividad de mayor voltaje en los trazos de EOG durante las etapas 2 y 3 reflejan la actividad electroencefalográfica de gran amplitud en las áreas prefrontales y sin movimientos oculares. EOG, electrooculograma que registra los movimientos oculares; EMG, electromiograma que registra actividad muscular eléctrica. (Tomada de Kandel ER. Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

reticular. Durante el sueño paradójico, hay movimientos oculares rápidos errantes; por esta razón, también se llama sueño de movimientos oculares rápidos. Otra característica de este último es la ocurrencia de grandes potenciales fásicos originados en las neuronas colinérgicas de la protuberancia anular, los cuales pasan con rapidez al cuerpo geniculado lateral, y de allí a la corteza occipital. Se llaman **espigas pontogeniculooccipitales** (**PGO**). Durante el sueño de movimientos oculares rápidos se reduce mucho el tono de los músculos esqueléticos del cuello.

Cuando se despierta a individuos con características electroencefalográficas de sueño de movimientos oculares rápidos, ellos casi siempre refieren que estaban soñando, pero no los sujetos a quienes se despierta del sueño de ondas lentas. Esta observación y otra evidencia indican que el sueño de movimientos oculares rápidos y los sueños están muy relacionados.

Las imágenes con tomografía por emisión de positrones (PET) durante el sueño REM muestran aumento de la actividad en el área pontina, la amígdala y el giro anterior del cíngulo, pero decremento de la actividad en la corteza prefrontal y parietal. La actividad en las áreas de asociación visual aumenta, pero se observa un descenso en la corteza visual primaria. Esto es congruente con el aumento en la emoción y la operación de un sistema neural cerrado, separado de las áreas de actividad cerebral relacionadas con el mundo exterior.

DISTRIBUCIÓN DE LAS ETAPAS DEL SUEÑO

En una noche típica de sueño, un adulto joven entra primero en el sueño sin movimientos oculares rápidos, pasa por las etapas 1 y 2, y permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Luego el sueño se hace más ligero y sigue un periodo de sueño de movimientos oculares rápidos. Este ciclo se repite a intervalos de unos 90 min durante toda la noche (fig. 15-8). Los ciclos son similares, aunque se pasa menos tiempo en las etapas 3 y 4 del sueño y más en el sueño de movimientos oculares rápidos conforme se aproxima la mañana. Por tanto, ocurren cuatro a seis periodos de sueño de movimientos oculares rápidos cada noche. El sueño REM ocupa 80% del tiempo total de sueño en los lactantes prematuros (fig. 15-9) y 50% en los neonatos de término. Después, la proporción de sueño de movimientos oculares rápidos disminuye con rapidez y se estabiliza en cerca de 25% hasta disminuir más en la vejez. Los niños tienen más tiempo total de sueño y sueño en etapa 4 que los adultos.

CIRCUITO TALAMOCORTICAL

Se cree que un circuito que vincula la corteza con el tálamo es importante para generar patrones de actividad cerebral en

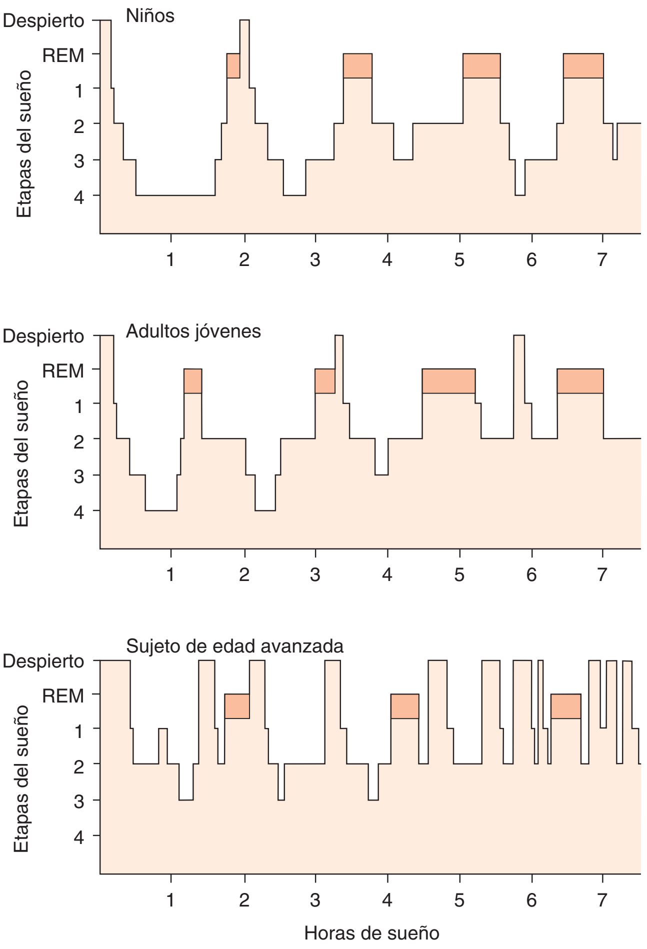


FIGURA 15-8 **Ciclos de sueño normal en varias edades.** El sueño de movimientos oculares rápidos (REM) está indicado por las áreas de color más oscuro. (Reproducida con autorización a partir de Kales AM, Kales JD. Sleep disorders. M Engl J Med, 1974;290:487.)

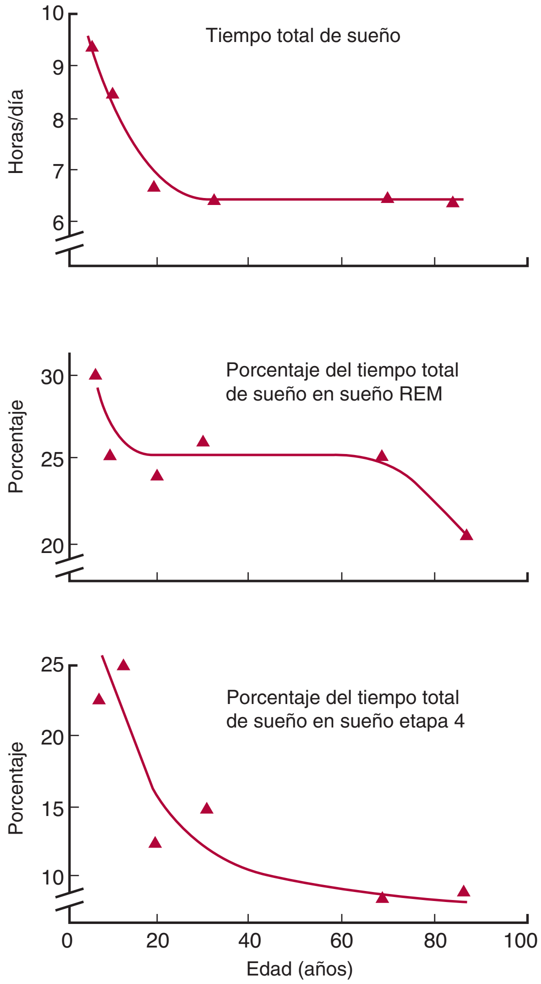


FIGURA 15-9 **Cambios en el patrón de sueño humano con la edad.** Cada gráfica presenta datos para las edades de seis, 10, 21, 30, 69 y 84 años. REM, movimientos oculares rápidos. (Datos de Kandel ER. Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

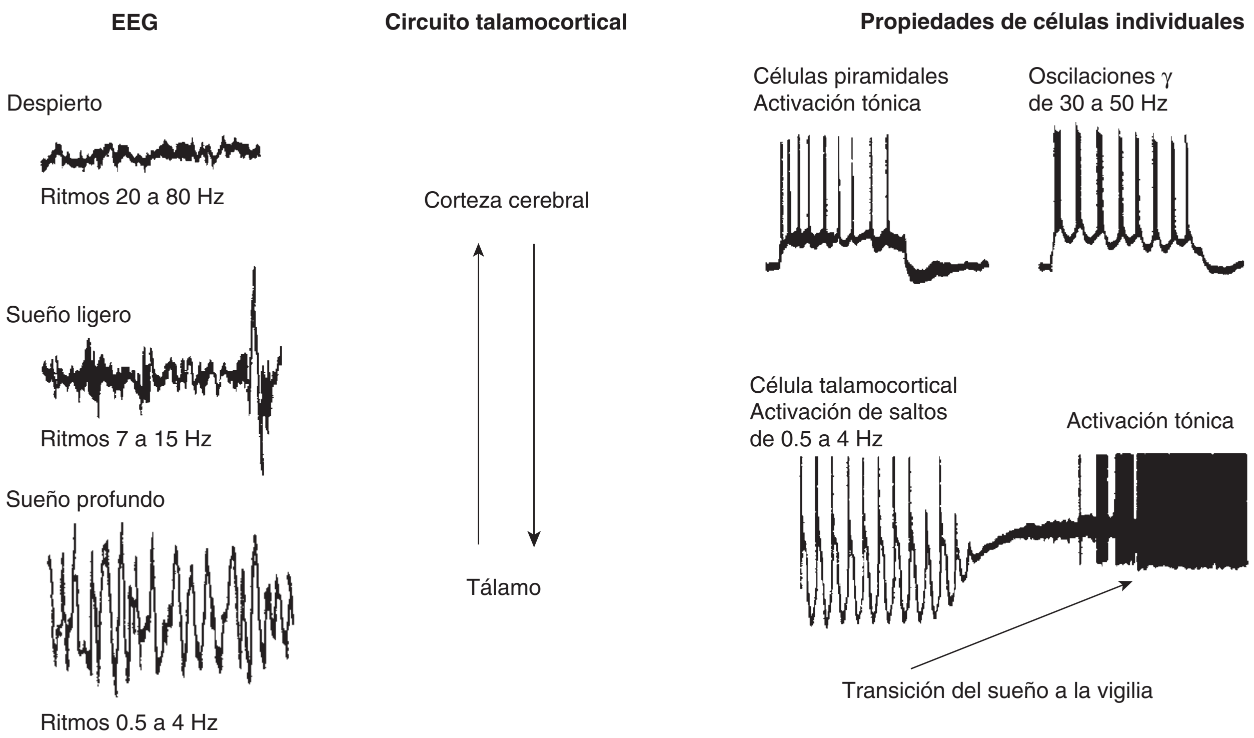


FIGURA 15-10 Correlación entre estados conductuales, electroencefalograma y respuestas de célula única en la corteza cerebral y el tálamo. El electroencefalograma (EEG) se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia en el estado de despierto y los ritmos de baja frecuencia durante el sueño. Las neuronas talámicas y corticales también pueden dejar ver patrones diferentes de actividad rítmica. Las neuronas talamocorticales muestran variaciones rítmicas lentas durante el sueño profundo y activan trenes tónicos de potenciales de acción durante la vigilia. La mayoría de las neuronas piramidales de la corteza genera sólo trenes tónicos de potenciales de acción, aunque es probable que otras participen en la generación de ritmos de alta frecuencia mediante la activación de brotes rítmicos de espigas. El tálamo y la corteza cerebral están conectados en un ciclo. (Modificada de McCormick DA: Are thalamocortical rhythms the Rosetta stone of a subset of neurological disorders? Nat Med 1999;5:1349.)

estados de sueño-vigilia. En la figura 15-10, se ilustran las propiedades de la actividad en tal circuito talamocortical, el cual se supone participa en generar actividad rítmica. Aunque no se muestran, las neuronas reticulares talámicas inhibitorias son elementos de esta red. El electroencefalograma deja ver los patrones característicos de la vigilia, el sueño ligero y el sueño profundo descritos antes. De igual manera, los registros de las neuronas talámicas y corticales individuales muestran distintos patrones de actividad rítmica. En el estado de vigilia, las redes corticocortical y talamocortical generan actividad rítmica de mayor frecuencia (30-80 Hz, ritmo γ). Este ritmo puede generarse en las células y las redes de la corteza cerebral o dentro de los ciclos talamocorticales. Se ha sugerido que el ritmo γ es un mecanismo para "vincular" la información sensitiva diversa en una sola percepción y acción, pero esta teoría todavía es causa de controversia. De hecho, los trastornos en la integridad de este circuito talamocortical y su interacción con otras estructuras cerebrales pueden explicar algunos trastornos neurológicos, incluida la actividad convulsiva.

IMPORTANCIA DEL SUEÑO

El sueño ha persistido durante la evolución de los mamíferos y aves; por ello es su importancia funcional. De hecho, si se despierta a los seres humanos cada vez en sueño de movimientos oculares rápidos, y luego se les permite dormir sin interrupción, pasan mucho más tiempo del normal en sueño REM durante unas cuantas noches. No parece que la privación relativamente prolongada de sueño de movimientos oculares rápidos tenga efectos psicológicos adversos. Las ratas privadas de sueño durante periodos largos, pierden peso a pesar del aumento del consumo calórico y, al final, mueren. Varios estudios indican que el sueño es necesario para mantener el equilibrio metabólico-calórico, el equilibrio térmico y la función inmunitaria.

En animales de experimentación, el sueño es necesario para aprender y consolidar la memoria. Las sesiones de aprendizaje no mejoran el desempeño hasta que ocurre un periodo de sueño de ondas lentas o de ondas lentas más movimientos oculares rápidos. En el recuadro clínico 15-3, se describen varios trastornos del sueño frecuentes.

RITMOS CIRCADIANOS Y CICLO SUEÑO-VIGILIA

RITMOS CIRCADIANOS

Si no todos, la mayoría de las células de plantas y animales tiene fluctuaciones rítmicas en su función con un ciclo circadiano. En situaciones normales se encauzan, o sea, se sincronizan con el ciclo día-noche del entorno. Si no lo hacen, se desfasan cada vez más del ciclo luz-oscuridad porque sus ciclos son mayores o menores de 24 h. En la mayoría de los casos, el proceso de encauzamien-

RECUADRO CLÍNICO 15-3

Trastornos del sueño

La **narcolepsia** es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad del cerebro para regular de modo normal los ciclos sueño-vigilia; existe pérdida súbita del tono muscular voluntario (**cataplejía**), una urgencia irresistible ocasional para dormir durante el día y tal vez periodos breves de parálisis total al inicio o al final del sueño. La narcolepsia se caracteriza por inicio súbito del sueño de movimientos oculares rápidos, a diferencia del sueño normal que comienza con sueño sin movimientos oculares rápidos de ondas lentas. La prevalencia de narcolepsia varía desde 1 en 600 en Japón hasta 1 en 500 000 en Israel; en Estados Unidos, hay un afectado por cada 1 000 personas. La narcolepsia tiene una incidencia familiar muy relacionada con un antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 en el locus HLA-DR2 o HLA-DQW1, lo cual implica una susceptibilidad genética a la narcolepsia. Los complejos HLA son genes interrelacionados que regulan el sistema inmunitario. Los cerebros de personas con narcolepsia a menudo contienen menos neuronas productoras de **hipocretina (orexina)** en el hipotálamo. Se cree que el complejo HLA podría aumentar la susceptibilidad a un ataque inmunitario contra estas neuronas, lo cual conduce a su degeneración.

La **apnea obstructiva del sueño (OSA)** es la causa más frecuente de somnolencia diurna por sueño fragmentado por la noche, afecta a cerca de 24% de varones y 9% de las mujeres en edad madura en Estados Unidos. La respiración se interrumpe más de 10 s durante episodios frecuentes de obstrucción de la vía respiratoria superior (sobre todo la faringe) por decremento del tono muscular. La apnea causa despertares breves para restablecer el tono de la vía respiratoria superior. Los ronquidos son una queja frecuente del paciente. En realidad no disminuye el tiempo total de sueño, pero los individuos con este padecimiento pasan mucho más tiempo en etapa 1 del sueño sin movimientos oculares rápidos (de un promedio de 10% del sueño total a 30 a 50%) y disminución marcada del sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4 del sueño sin movimientos oculares rápidos). La fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño incluye disminución del tono muscular al inicio del sueño y cambio en el impulso respiratorio central.

El **trastorno por movimiento periódico de las extremidades** (**PLMD**) es una extensión rítmica estereotipada del primer dedo del pie con dorsiflexión del tobillo y la rodilla durante el sueño, las cuales duran entre 0.5 y 10 s y recurren a intervalos de 20 a 90 s. En realidad, los movimientos varían desde el movimiento ligero y continuo del tobillo o los dedos hasta bruscas patadas fuertes y sacudidas de brazos y piernas. Los registros electromiográficos (EMG) muestran brotes de actividad durante las primeras horas del sueño sin movimientos oculares rápidos acompañados de signos electroencefalográficos breves de despertar. Tal vez aumente la duración de la etapa 1 del sueño sin movimientos oculares rápidos y quizá disminuya la de las etapas 3 y 4 en comparación con controles de la misma edad. Se informa que el trastorno por movimiento periódico de las extremidades aparece en 5% de las personas entre 30 y 50 años de edad, y aumenta hasta 44% entre los sujetos mayores de 65 años de vida. Este trastorno es similar al **síndrome de las piernas inquietas**, en el cual los individuos tienen una urgencia irresistible de mover las piernas mientras se hallan en reposo.

El **sonambulismo**, la **enuresis nocturna** y los **terrores nocturnos** se conocen como **parasomnias**; éstos son trastornos del sueño relacionados con despertares desde el sueño sin movimientos oculares rápidos y en el sueño de movimientos oculares rápidos. Los episodios de sonambulismo son más frecuentes en niños en comparación con los adultos, y ocurren sobre todo en varones. Pueden durar varios minutos. Los sonámbulos caminan con los ojos abiertos y evitan obstáculos, pero cuando se les despierta no recuerdan los episodios.

---

to depende de los **núcleos supraquiasmáticos** (**SCN**) situados a ambos lados por arriba del quiasma óptico (fig. 15-11). Estos núcleos reciben información sobre el ciclo luz-oscuridad por una vía neural especial, las **fibras retinohipotalámicas**. Las eferentes de los núcleos supraquiasmáticos emiten señales neurales y humorales, las cuales encauzan gran variedad de ritmos circadianos bien conocidos, incluido el ciclo de sueño-vigilia y la secreción de la hormona pineal melatonina.

La evidencia sugiere que los núcleos supraquiasmáticos tienen dos picos de actividad circadiana. Tal vez esto se relacione con la observación de que la exposición a la luz brillante puede avanzar, retrasar o no tener efecto en el ciclo sueño-vigilia de los seres humanos según la hora del día en que se experimente. Durante el tiempo diurno usual, aquélla no genera efecto, pero justo después de oscurecer, retrasa el inicio del periodo de sueño y, antes del amanecer, acelera el inicio del siguiente periodo de sueño. Las inyecciones de melatonina producen efectos similares. En animales de experimentación, la exposición a la luz activa genes inmediatos-tempranos en los núcleos supraquiasmáticos, pero sólo en periodos del ciclo circadiano cuando la luz es capaz de influir en el encauzamiento. La estimulación durante el día es ineficaz.

MECANISMOS NEUROQUÍMICOS QUE FOMENTAN EL SUEÑO Y EL DESPERTAR

Las transiciones entre el sueño y la vigilia manifiestan un ritmo circadiano que perdura en promedio 8 h de sueño y 16 h de vigilia. Los núcleos del tallo encefálico y el hipotálamo son cruciales para las transiciones entre estos estados de conciencia. Un estudio clásico de Moruzzi y Magoun, en 1949, mostró que la estimulación de alta frecuencia en la formación reticular del mesencéfalo (sistema activador reticular) produce la respuesta de alerta en el electroencefalograma y despierta al animal dormido. El daño en esa área causa un estado comatoso. La estimulación eléctrica de la parte posterior del hipotálamo también induce un despertar similar al originado con estimulación del mesencéfalo, mientras la estimulación eléctrica de la parte anterior del hipotálamo y la región adyacente basal del prosencéfalo induce el sueño.

Como se describió antes, el sistema activador reticular del tallo encefálico está compuesto por varios grupos de neuronas liberadoras de **noradrenalina**, **serotonina** y **acetilcolina**. Las ubicaciones de estas poblaciones neuronales se muestran en

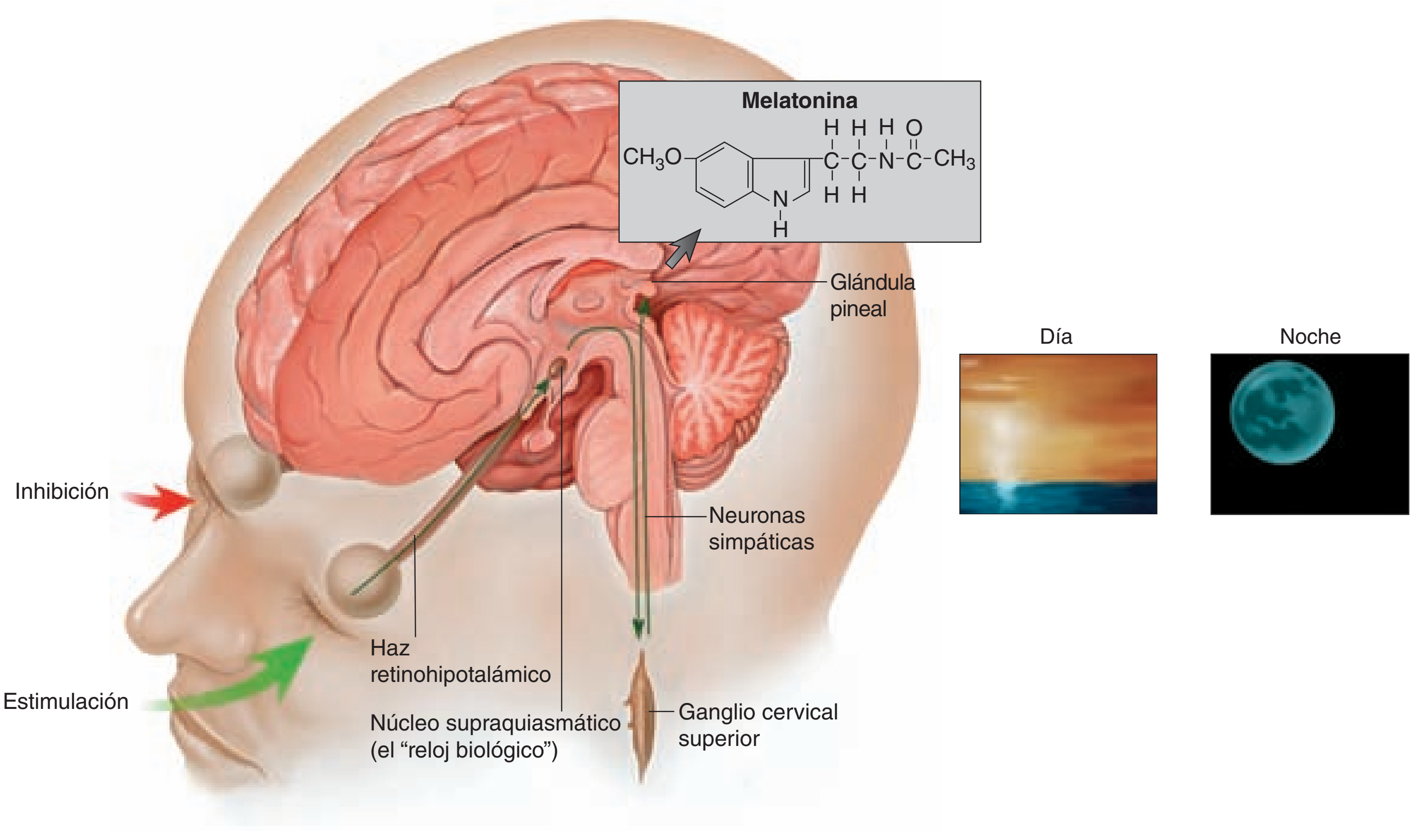


FIGURA 15-11 **Secreción de melatonina.** Las fibras retinohipotalámicas establecen sinapsis en los núcleos supraquiasmáticos (SCN) y hay conexiones desde estos últimos a las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal, las cuales se proyectan al ganglio cervical superior. Las neuronas posganglionares se proyectan desde este ganglio a la glándula pineal que secreta melatonina. La actividad cíclica de los núcleos supraquiasmáticos establece un ritmo circadiano para la liberación de melatonina. Este ritmo está acoplado con los ciclos de luz-oscuridad mediante las neuronas de la retina. (Tomada de Fox SI: *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

la figura 7-2. En el caso de las neuronas del prosencéfalo implicadas en el control de los ciclos sueño-vigilia, las **neuronas preópticas** del hipotálamo descargan ácido aminobutírico γ, y las **neuronas hipotalámicas posteriores**, **histamina**.

Una teoría basada en las transiciones del sueño a la vigilia involucra la alternancia de la actividad recíproca de distintos grupos de neuronas del sistema activador reticular. En este modelo (fig. 15-12), la vigilia y el sueño de movimientos oculares rápidos se hallan en extremos opuestos. Cuando domina la actividad de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina (*locus coeruleus* y núcleos del rafe), hay menor nivel de actividad en las neuronas que contienen acetilcolina en la formación reticular pontina. Este patrón de acción contribuye a la aparición del estado de vigilia. Lo inverso a este patrón conduce al sueño de movimientos oculares rápidos. Cuando hay un equilibrio más uniforme en la actividad de las neuronas aminérgicas y colinérgicas, se presenta el sueño sin movimientos oculares rápidos.

Además, el aumento en la liberación de ácido aminobutírico γ y el decremento en la liberación de histamina incrementan la probabilidad de sueño sin movimientos oculares rápidos por desactivación del tálamo y la corteza. La vigilia se produce cuando se reduce la liberación de ácido aminobutírico y aumenta la de histamina.

MELATONINA Y ESTADO DE SUEÑO-VIGILIA

Además de los mecanismos neuroquímicos descritos antes, los cuales fomentan los cambios en el estado sueño-vigilia, la descarga de **melatonina** de la **glándula pineal**, cuya vascularización es abundante, participa en los mecanismos del sueño (fig. 15-11). Dicha glándula surge del techo del tercer ventrículo en el diencéfalo y está encapsulada por las meninges. El estroma pineal contiene células gliales y pinealocitos con características indicadoras de función secretora. Como otras glándulas endocrinas, posee capilares fenestrados muy permeables. En lactantes, la glándula pineal es grande y las células tienden a hallarse dispuestas en alvéolos. Su involución empieza antes de la pubertad y empiezan a aparecer pequeñas concreciones de fosfato y carbonato de calcio (**arena pineal**) en el tejido. Como las concreciones son opacas, la glándula pineal a menudo es visible en las radiografías craneales de los adultos. El desplazamiento de esta glándula calcificada de su posición normal indica la presencia de alguna lesión que ocupa espacio, como un tumor cerebral.

La melatonina y las enzimas que la sintetizan a partir de serotonina por *N*-acetilación y *O*-metilación, se encuentran en los pinealocitos de la glándula, los cuales descargan la hormona en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (fig. 15-13). Se han

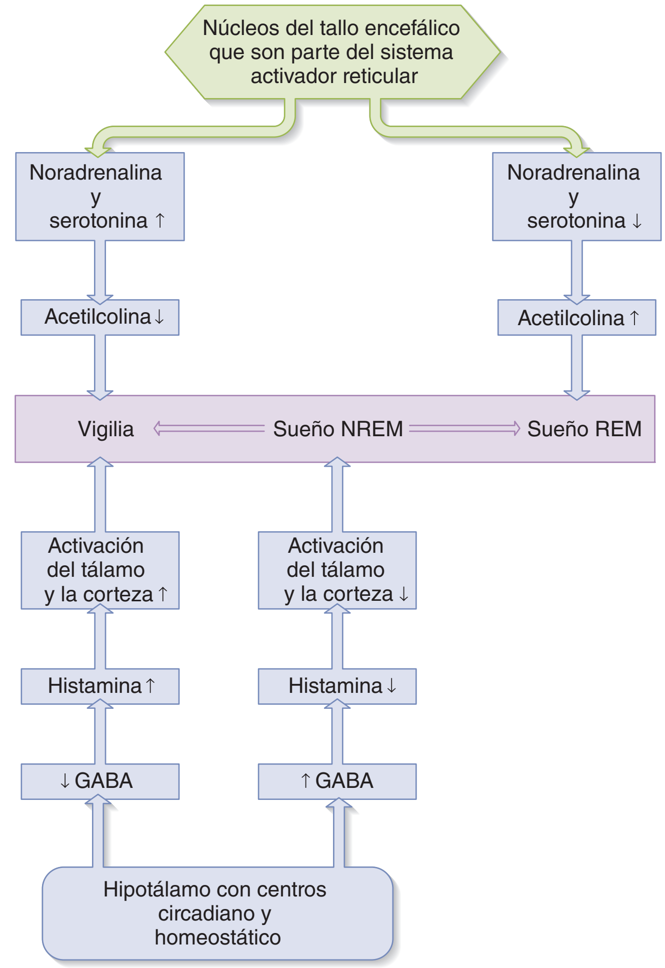

Núcleos del tallo encefálico que son parte del sistema activador reticular
Noradrenalina y serotonina ↑
Noradrenalina y serotonina ↓
Acetilcolina ↓
Acetilcolina ↑
Vigilia
Sueño NREM
Sueño REM
Activación del tálamo y la corteza ↑
Activación del tálamo y la corteza ↓
Histamina ↑
Histamina ↓
↓ GABA
↑ GABA
Hipotálamo con centros circadiano y homeostático

FIGURA 15-12 **Un modelo de cómo la actividad alternante del tallo encefálico y las neuronas hipotalámicas pueden influir en los distintos estados de conciencia.** NREM, sin movimientos oculares rápidos; GABA, ácido aminobutírico γ. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

caracterizado dos sitios de unión con melatonina: uno, el ML1, de gran afinidad y, el ML2, de baja afinidad. Se han clonado dos subtipos del receptor ML1: Mel 1a y Mel 1b. Todos los receptores están acoplados con proteínas G, los receptores ML1 inhiben la adenilil o ciclasa y los ML2 estimulan la hidrólisis de la fosfoinositida.

Tal vez el cambio diurno en la secreción de melatonina funcione como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo luz-oscuridad del ambiente. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad del día y se conserva en valores bajos durante las horas iluminadas del día (fig. 15-13). Esta variación diurna en la secreción se produce gracias a la noradrenalina secretada por nervios simpáticos posganglionares, los cuales inervan la glándula pineal (fig. 15-11). La noradrenalina actúa sobre todo mediante los receptores adrenérgicos β para aumentar el cAMP intracelular, el cual origina un aumento marcado en la actividad de la *N*-acetiltransferasa. Esto aumenta la síntesis y la secreción de melatonina. La melatonina circulante se metaboliza pronto en el hígado por 6-hidroxilación seguida de conjugación y más de 90% de la melatonina aparecida en la orina, está en forma de conjugados 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina. Se desconoce la vía por la cual el cerebro metaboliza la melatonina, pero tal vez involucre la división del núcleo indol.

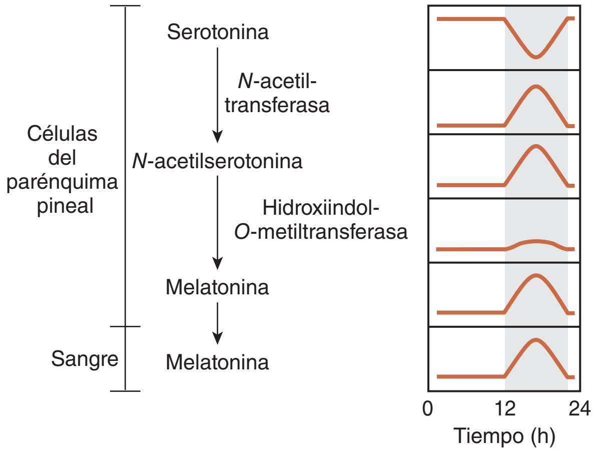


FIGURA 15-13 **Ritmos diurnos de los compuestos implicados en la síntesis de melatonina en la glándula pineal.** La melatonina y las enzimas encargadas de su síntesis a partir de serotonina, se encuentran en los pinealocitos; la melatonina se secreta a la corriente sanguínea. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad (área sombreada) y se mantienen bajas durante el periodo de luz.

La descarga de los nervios simpáticos a la glándula pineal está encauzada por el ciclo luz-oscuridad en el ambiente a través de las fibras nerviosas retinohipotalámicas que van a los núcleos supraquiasmáticos. Desde el hipotálamo, las vías descendentes convergen en las neuronas simpáticas preganglionares, las cuales a su vez inervan al ganglio cervical superior, el sitio de origen de las neuronas posganglionares en la glándula pineal.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los principales ritmos en el electroencefalograma son las oscilaciones α (8 a 13 Hz), β (13 a 30 Hz), θ (4 a 7 Hz), δ (0.5 a 4 Hz) y γ (30 a 80 Hz).
- El electroencefalograma tiene cierto valor para localizar procesos patológicos y es útil en la caracterización de distintos tipos de epilepsia.
- Durante todo el sueño sin movimientos oculares rápidos, hay alguna actividad del músculo esquelético. Es posible observar un ritmo θ durante la etapa 1 del sueño. La etapa 2 está marcada por la aparición de husos del sueño y complejos K ocasionales. En la etapa 3, domina el ritmo δ. La disminución máxima de la velocidad surge en la etapa 4 con las ondas lentas.
- El sueño de movimientos oculares rápidos se caracteriza por actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y alta frecuencia, además de movimientos oculares errantes rápidos.
- Un adulto típico casi siempre pasa por las etapas 1 y 2, y luego permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Después el sueño se hace más ligero y aparece un periodo de sueño de movimientos oculares rápidos. Este ciclo se repite a intervalos de 90 min durante toda la noche. El sueño de movimientos oculares rápidos ocupa 50% del tiempo total de sueño en los neonatos de término; esta proporción disminuye con rapidez y se estabiliza en cerca de 25%, suele reducirse más en la vejez.
- Tal vez las transiciones de sueño a vigilia impliquen actividad recíproca alternante de distintos grupos de neuronas del sistema activador

reticular. Cuando domina la acción de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina, disminuye la actividad de las que contienen acetilcolina, lo cual conduce a la aparición de la vigilia. El patrón inverso lleva al sueño de movimientos oculares rápidos. Además, la vigilia disminuye la liberación de ácido aminobutírico γ y aumenta la de histamina.

- El encauzamiento de procesos biológicos con el ciclo de luz-oscuridad está regulado por los núcleos supraquiasmáticos.
- El cambio diurno en la secreción de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal podría funcionar como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo de luz-oscuridad, incluido el ciclo de sueño y vigilia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En un adulto alerta y saludable, sentado con los ojos cerrados, el ritmo electroencefalográfico dominante observado con los electrodos sobre los lóbulos occipitales es
   A) δ (0.5 a 4 Hz)
   B) θ (4 a 7 Hz)
   C) α (8 a 13 Hz)
   D) β (18 a 30 Hz)
   E) actividad rápida, irregular, de bajo voltaje

2. ¿Cuál de los siguientes patrones de cambio en los neurotransmisores-neurorreguladores centrales se relaciona con la transición de sueño sin movimientos oculares rápidos a la vigilia?
   A) disminución de noradrenalina, aumento de adrenalina, incremento de acetilcolina, descenso de histamina y reducción de ácido aminobutírico γ
   B) descenso de noradrenalina, aumento de adrenalina, incremento de acetilcolina, reducción de histamina y aumento de ácido aminobutírico γ
   C) disminución de noradrenalina, descenso de adrenalina, aumento de acetilcolina, incremento de histamina y aumento de ácido aminobutírico γ
   D) aumento de noradrenalina, incremento de adrenalina, descenso de acetilcolina, aumento de histamina y reducción de ácido aminobutírico γ
   E) incremento de noradrenalina, descenso de adrenalina, disminución de acetilcolina, aumento de histamina y reducción de ácido aminobutírico γ

3. Un ritmo γ (30 a 80 Hz)
   A) es característico de actividad convulsiva
   B) se observa en un individuo despierto, pero no enfocado en algo
   C) puede ser un mecanismo para vincular la información sensitiva en una sola percepción y acción
   D) es independiente de los circuitos talamocorticales
   E) se genera en el hipocampo

4. Es probable que la secreción de melatonina no aumente con
   A) estimulación de los ganglios cervicales superiores
   B) infusión intravenosa de triptófano
   C) infusión intravenosa de adrenalina
   D) estimulación del nervio óptico
   E) inducción de hidroxiindol *O*-metiltransferasa

5. Las crisis convulsivas de ausencia
   A) son una modalidad de crisis generalizadas no convulsivas acompañadas de pérdida momentánea del estado de conciencia
   B) corresponden a una presentación de las crisis convulsivas parciales complejas acompañadas de pérdida momentánea del estado de conciencia
   C) son una forma de crisis generalizadas no convulsivas sin pérdida del estado de conciencia
   D) constituyen una modalidad de crisis convulsivas parciales simples sin pérdida del estado de conciencia
   E) corresponden a una presentación de crisis convulsivas generalizadas acompañadas de pérdida momentánea del estado de conciencia

6. La narcolepsia se desencadena por anomalías en
   A) los músculos esqueléticos
   B) el bulbo raquídeo
   C) el hipotálamo
   D) el bulbo olfatorio
   E) la neocorteza

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Blackman S: *Consciousness*: *An Introduction*. Oxford University Press, 2004.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

McCormick DA, Contreras D: Of the cellular and network bases of epileptic seizures. Annu Rev Physiol 2001;63:815.

Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949;1:455.

Oberheim NA, et al: Loss of astrocytic domain organization in the epileptic brain. J Neurosci 2008;28:3264.

Siegel JM: Narcolepsy. Sci Am 2000;282:76.

Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

Steinlein O: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat Rev Neurosci 2004;5:400.

Steriade M, McCarley RW: *Brain Stem Control of Wakefulness and Sleep*. Plenum, 1990.

Steriade M, Paré D: *Gating in Cerebral Networks*. Cambridge University Press, 2007.

Thorpy M (editor): *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, 1990.

Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003.

CAPÍTULO

16

Control de la postura y el movimiento

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir cómo se planean y realizan los movimientos diestros.
- Nombrar las partes reguladoras de la postura del sistema nervioso central y analizar la función de cada una.
- Definir el choque espinal; caracterizar los cambios iniciales y a largo plazo de los reflejos después de la sección medular.
- Definir la rigidez de descerebración y decorticación, comentar sobre la causa y la importancia fisiológica de cada una.
- Describir los ganglios basales y listar las vías que los interconectan, junto con los neurotransmisores de cada vía.
- Describir y explicar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.
- Listar las vías que llegan y salen del cerebelo, así como las conexiones de cada una dentro del cerebelo.
- Analizar las funciones del cerebelo y las anomalías neurológicas producidas por enfermedades en esta parte del encéfalo.

INTRODUCCIÓN

La actividad motora somática depende al final del patrón y la velocidad de descarga de las neuronas motoras espinales y las neuronas homólogas en los núcleos motores de los nervios craneales. Estas neuronas, la vía final común del músculo esquelético, son bombardeadas por impulsos de una enorme cantidad de vías descendentes, otras neuronas espinales y aferentes periféricas. Algunas de estas señales terminan directamente en las neuronas motoras α, pero muchas ejercen sus efectos mediante las interneuronas o las neuronas motoras γ hacia los husos musculares y de regreso por las fibras aferentes Ia hasta la médula espinal. La acción integrada de estas múltiples señales de los niveles espinal, bulbar, mesencefálico y cortical es lo que regula la postura del cuerpo y hace posible el movimiento coordinado.

Las señales que convergen en las neuronas motoras tienen tres funciones: permiten la actividad voluntaria; ajustan la postura corporal para establecer una base estable para el movimiento, y coordinan la acción de los diversos músculos para que los movimientos sean suaves y precisos. Los patrones de actividad voluntaria se planean en el cerebro y los comandos se envían a los músculos, sobre todo a través de los sistemas corticoespinales y corticobulbares. La postura se ajusta de manera continua tanto antes como en el transcurso del movimiento a través de vías descendentes del tallo encefálico y las aferentes periféricas. El movimiento se suaviza y coordina mediante las áreas medial e intermedia del cerebelo (espinocerebelo) y sus conexiones. Los ganglios basales y las regiones laterales del cerebelo (cerebrocerebelo) son parte del circuito de retroalimentación hacia la corteza premotora y motora que participa en la planeación y la organización del movimiento voluntario.

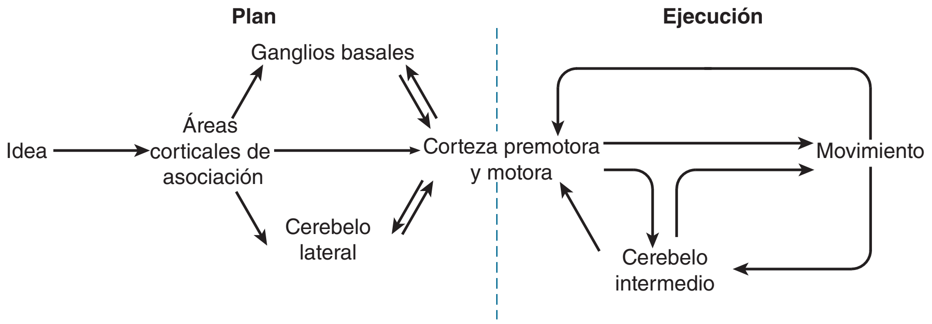


FIGURA 16-1 Control del movimiento voluntario. Las órdenes para el movimiento voluntario se originan en las áreas de asociación cortical. La corteza, los ganglios basales y el cerebelo se desempeñan en cooperación para planear los movimientos. El movimiento ejecutado por la corteza se transmite por los haces corticoespinales y corticobulbares a las neuronas motoras. El cerebelo brinda retroalimentación para ajustar y afinar el movimiento.

PRINCIPIOS GENERALES

ORGANIZACIÓN

Hay dos tipos de señales motoras: reflejas (involuntarias) y voluntarias. Una subdivisión de las respuestas reflejas incluye algunos movimientos rítmicos, como deglución, masticación, rascado y marcha, los cuales en gran medida son involuntarios, pero están sujetos al ajuste y el control voluntarios.

Para mover una extremidad, el cerebro debe planear un movimiento, ordenar el movimiento apropiado en muchas articulaciones diferentes al mismo tiempo y ajustar el movimiento mediante la comparación del plan con el desempeño. El sistema motor "aprende haciendo" y el desempeño mejora con la repetición. Esto implica plasticidad sináptica.

Hay evidencia considerable que apoya el esquema del control motor general mostrado en la figura 16-1. Los comandos para el movimiento voluntario se originan en las áreas de asociación cortical. Los movimientos se planean en la corteza y en los ganglios basales, así como en las porciones laterales de los hemisferios cerebelares, como lo indica el aumento en la actividad eléctrica antes del movimiento. Los ganglios basales y el cerebelo emiten información que confluye en la corteza premotora y en la motora a través del tálamo. Los comandos motores de la corteza motora se relevan en gran parte por los haces corticoespinales hasta la médula espinal y los haces corticobulbares correspondientes a las neuronas motoras en el tallo encefálico. Sin embargo, las colaterales de estas vías y unas cuantas conexiones de la corteza motora terminan en los núcleos del tallo encefálico, las cuales también se proyectan a las neuronas motoras en el tallo encefálico y la médula espinal. Asimismo, estas vías median el movimiento voluntario. El movimiento produce alteraciones en la información sensitiva de los sentidos especiales y los músculos, los tendones, las articulaciones y la piel. Esta información de retroalimentación, que ajusta y suaviza el movimiento, se releva directamente a la corteza motora y al espinocerebelo. A su vez, este último se proyecta al tallo encefálico. Las vías principales del tallo encefálico que participan en la postura y la coordinación son los haces rubroespinal, reticuloespinal, tectoespinal y vestibuloespinal.

CONTROL DE LOS MÚSCULOS AXIALES Y DISTALES

En el tallo encefálico y la médula espinal, las vías y las neuronas participantes en el control de los músculos esqueléticos del tronco y las partes proximales de las extremidades, se encuentran en la región medial y ventral, mientras las vías y las neuronas encargadas del control de los músculos esqueléticos en las áreas distales se sitúan en regiones laterales. Los músculos axiales se encargan de los ajustes de la postura y los movimientos gruesos, en tanto los músculos distales de las extremidades median los movimientos finos y diestros. Por ejemplo, las neuronas de la parte medial del asta ventral inervan los músculos proximales de los miembros, sobre todo los flexores; en cambio, las neuronas del asta ventral inervan los músculos distales de las extremidades. De igual manera, el haz corticoespinal y las vías mediales descendentes del tallo encefálico (haces tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) llevan a cabo los ajustes en los músculos proximales y la postura, mientras los haces corticoespinal y rubroespinal controlan los músculos distales de las extremidades y, sobre todo en el caso del haz corticoespinal lateral, con los movimientos voluntarios hábiles. Desde el punto de vista filogenético, las vías laterales son más nuevas. Más adelante se presentan otros detalles sobre estas vías motoras.

HACES CORTICOESPINAL Y CORTICOBULBAR

PROYECCIONES DESCENDENTES

Los axones de las neuronas de la corteza motora que proyectan a las neuronas de la médula espinal forman los **haces corticoespinales**, paquete grande con cerca de 1 millón de fibras. Casi 80% de estas fibras cruza la línea media en las pirámides bulbares para constituir el **haz corticoespinal lateral** (fig. 16-2). El 20% restante conforma el **haz corticoespinal ventral**, el cual no cruza la línea media hasta que llega al nivel de la médula espinal, donde termina. Las neuronas del haz corticoespinal lateral hacen conexiones monosinápticas con las neuronas motoras, sobre todo aquellas encargadas de los movimientos diestros. Las neuronas del haz corticoespinal también establecen sinapsis con las interneuronas que anteceden a las neuronas motoras; esta vía indirecta es importante para coordinar grupos musculares.

La trayectoria de la corteza a la médula espinal pasa por la corona radiada al extremo posterior de la cápsula interna. Dentro del mesencéfalo, aquélla atraviesa el pedúnculo cerebral y la protuberancia basilar hasta llegar a las pirámides bulbares en su trayecto a la médula espinal.

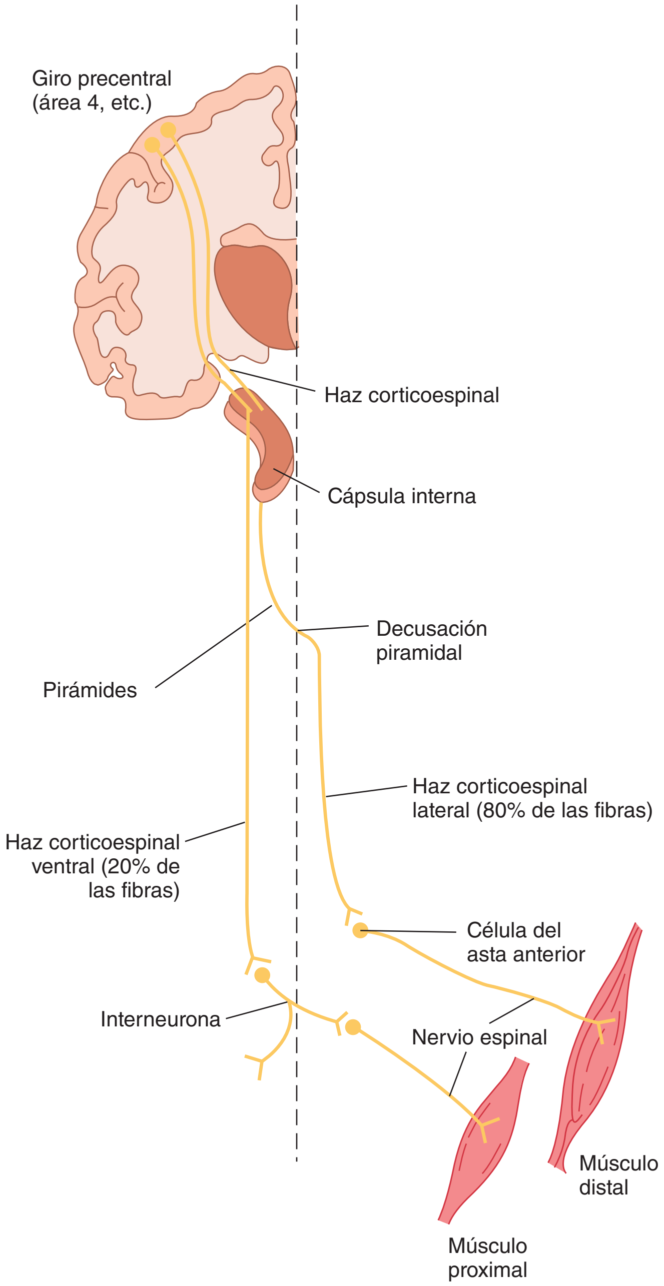


FIGURA 16-2 **Haces corticoespinales.** Éstos se originan en el giro precentral y pasan por la cápsula interna. La mayoría de las fibras se decusa en las pirámides y desciende en la materia blanca lateral de la médula espinal para formar la división lateral del haz que puede establecer conexiones monosinápticas con las neuronas motoras espinales. La división ventral del haz permanece sin cruzar hasta llegar a la médula espinal, donde terminan los axones en las interneuronas espinales antecedentes a las neuronas motoras.

El **haz corticobulbar** está formado por fibras que pasan de la corteza motora a las neuronas motoras en los núcleos trigémino, facial e hipogloso. Las neuronas corticobulbares terminan directamente en los núcleos de los nervios craneales o en sus interneuronas antecedentes dentro del tallo encefálico. Sus axones atraviesan por la rodilla de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral (medial a las neuronas del haz corticoespinal) y descienden con las fibras del haz corticoespinal en la protuberancia y el bulbo raquídeo.

El sistema motor puede dividirse en neuronas motoras inferior y superior. Las **neuronas motoras inferiores** se refieren a las neuronas motoras espinales y craneales que inervan los músculos esqueléticos de manera directa. Las **neuronas motoras superiores** se hallan en la corteza y el tallo encefálico; éstas activan las neuronas motoras inferiores. Las respuestas fisiopatológicas al daño en las neuronas motoras inferior y superior son muy distintivas (recuadro clínico 16-1).

ORÍGENES DE LOS HACES CORTICOESPINALES Y CORTICOBULBARES

Las neuronas de los haces corticoespinal y corticobulbar tienen forma piramidal y se localizan en la capa V de la corteza cerebral (cap. 11). Las áreas corticales donde se originan estos haces se identificaron con la estimulación eléctrica, la cual produjo movimiento leve y rápido. En la figura 16-3, se observan las regiones corticales principales involucradas en el control motor. Cerca de 31% de las neuronas del haz corticoespinal proviene de la **corteza motora primaria (M1, área 4 de Brodmann)**. Esta región se halla en el giro precentral del lóbulo frontal y se extiende al surco central. La **corteza premotora** y la **corteza motora complementaria (área 6 de Brodmann)** constituyen 29% de las neuronas del haz corticoespinal. El área premotora es anterior al giro precentral, en la superficie cortical lateral y medial, y el área motora complementaria está encima y por arriba del banco superior del surco del cíngulo en la región medial del hemisferio. El 40% restante de las neuronas del haz corticoespinal se origina en el **lóbulo parietal (áreas 5, 7 de Brodmann)** y en el **área somatosensitiva primaria (áreas 3, 1, 2 de Brodmann)** en el giro precentral.

CORTEZA MOTORA Y MOVIMIENTO VOLUNTARIO

CORTEZA MOTORA PRIMARIA

Mediante experimentos de estimulación en pacientes sujetos a craneotomía con anestesia local, ha sido posible delinear la mayoría de las proyecciones motoras de M1. Esto se confirmó en personas no anestesiadas y no operadas por medio de imágenes obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET) y por resonancia magnética funcional (fMRI) (fig. 16-4). Las diversas partes del cuerpo están representadas en el giro precentral, los pies en la parte superior del giro y la cara en la inferior (fig. 16-5). El área facial está expresada en ambos lados, pero el resto de la representación casi siempre es unilateral, el área motora cortical controla la musculatura del lado contrario del cuerpo. La representación cortical de cada parte del cuerpo tiene un tamaño proporcional a la habilidad con la que se usa esa parte en movimientos voluntarios finos. Las áreas que participan en el lenguaje y los movimientos manuales son muy grandes en la corteza; el uso de faringe, labios y lengua para formar palabras y el de los dedos y los pulgares oponibles para manipular el ambiente son actividades en las cuales los seres humanos son muy hábiles. La organización somatotópica se conserva en todas las vías corticoespinal y corticobulbar.

RECUADRO CLÍNICO 16-1

Daño de la neurona motora inferior contra el de la neurona motora superior

Las **neuronas motoras inferiores** son aquéllas cuyos axones terminan en los músculos esqueléticos. El daño en estas neuronas se acompaña de **parálisis flácida**, **atrofia muscular**, **fasciculaciones** (sacudidas musculares visibles que oscilan bajo la piel), **hipotonía** (disminución del tono muscular) e **hiporreflexia** o **arreflexia**. Un ejemplo de enfermedad que causa daño de la neurona motora inferior es la **esclerosis lateral amiotrófica** (**ALS**). "Amiotrófica" significa "sin nutrición muscular" y describe la atrofia que sufren los músculos por el desuso. "Esclerosis" se refiere a la dureza percibida cuando un patólogo explora la médula espinal en la necropsia; la dureza se debe a la proliferación de astrocitos y cicatrización de las columnas laterales de la médula espinal. La ALS es una degeneración selectiva y progresiva de las neuronas motoras α. Esta enfermedad letal también se conoce como **enfermedad de Lou Gehrig** porque Gehrig, un famoso jugador de béisbol, murió a causa de ella. La incidencia anual mundial calculada de esclerosis lateral amiotrófica es de 0.5 a tres casos por cada 100 000 habitantes. La mayoría de tales casos es esporádica, pero la anomalía en 5 a 10% de los afectados corresponde a un origen familiar. Cuarenta por ciento de los casos familiares tiene una mutación en el gen para la superóxido dismutasa de Cu/Zn (*SOD-1*) en el cromosoma 21. La enzima superóxido dismutasa de Cu/Zn elimina radicales libres y reduce el estrés oxidativo. Un gen *SOD-1* alterado permite que los radicales libres se acumulen y maten neuronas. El trastorno no tiene límites raciales, socioeconómicos ni étnicos. La esperanza de vida usual de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica es de tres a cinco años después del diagnóstico. Este padecimiento se diagnostica más a menudo en la edad madura y afecta más a los varones. La incidencia mundial de esclerosis lateral amiotrófica es de dos por cada 100 000 habitantes. Se desconocen las causas de este trastorno, pero las posibilidades incluyen virus, neurotoxinas, metales pesados, alteraciones en el ácido desoxirribonucleico (DNA) (sobre todo en la esclerosis lateral amiotrófica familiar), anomalías en el sistema inmunitario y anomalías enzimáticas.

Las **neuronas motoras superiores** casi siempre corresponden a las neuronas del haz corticoespinal que se conectan con las neuronas motoras espinales, pero también incluyen las neuronas del tallo encefálico que controlan las neuronas motoras espinales. El daño en estas neuronas al principio genera debilidad y flacidez de los músculos, pero al final conduce a **espasticidad**, **hipertonía** (aumento de la resistencia al movimiento pasivo), **reflejos por estiramiento hiperactivos** y reflejo plantar extensor anormal (**signo de Babinski**). Este signo es la flexión dorsal del primer dedo con abertura en abanico de los demás dedos del pie cuando se frota la parte lateral de la planta. La respuesta normal de los adultos a este estímulo es la flexión plantar de todos los dedos. Se cree que el signo de Babinski es un reflejo de retiro flexor el cual, en situaciones normales, lo mantiene oculto el sistema corticoespinal lateral. Es valioso para localizar procesos patológicos, pero se desconoce su importancia fisiológica. Sin embargo, en los lactantes carentes de buen desarrollo de los haces corticoespinales, la dorsiflexión del primer dedo con abertura en abanico de los demás es una respuesta normal a los estímulos aplicados a la planta del pie.

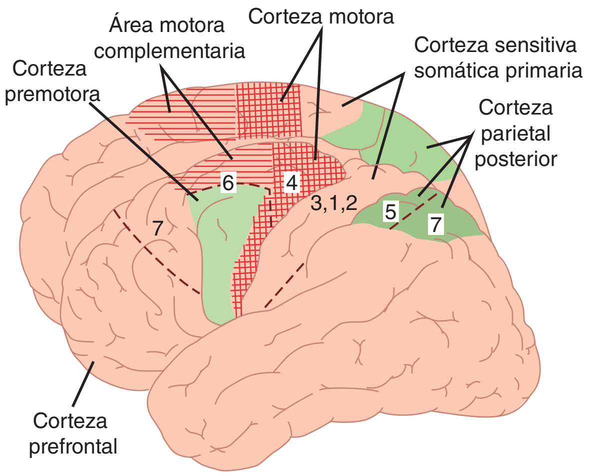

Área motora complementaria
Corteza motora
Corteza premotora
Corteza sensitiva somática primaria
Corteza parietal posterior
6
4
3,1,2
5
7
7
Corteza prefrontal

FIGURA 16-3 Una vista de la corteza cerebral humana, muestra la corteza motora (área 4 de Brodmann) y otras áreas participantes en el control del movimiento voluntario, junto con los números asignados por Brodmann a las regiones. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Las situaciones en las que se hicieron los estudios de estimulación en seres humanos impidieron estimular los bancos de los surcos y otras áreas inaccesibles. El estudio meticuloso mostró que en monos hay una representación regular del cuerpo, con la musculatura axial y las porciones proximales de las extremidades representadas en el borde anterior del giro precentral y la parte distal de las extremidades a lo largo del borde posterior.

Las células de las áreas motoras corticales están dispuestas en columnas. La habilidad para inducir movimientos leves de un solo músculo por estimulación eléctrica de una columna dentro de M1 llevó a considerar que esta área es la encargada de controlar los músculos individuales. El trabajo más reciente mostró que las neuronas de varias columnas corticales se proyectan al mismo músculo; de hecho, la mayoría de los estímulos activan más de un músculo. Además, las células de cada columna reci-

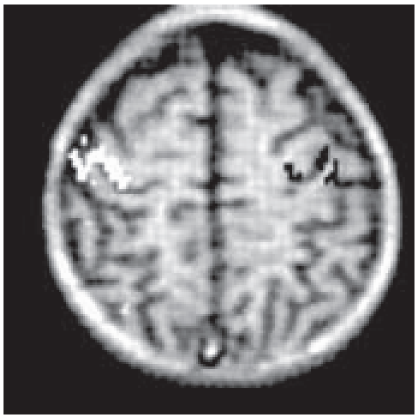


FIGURA 16-4 **Área de la mano en la corteza motora demostrada en la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) en un niño de siete años de edad.** Los cambios en la actividad relacionados con la compresión de una pelota de hule con la mano derecha se muestran en blanco y con la mano izquierda en negro. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003.)

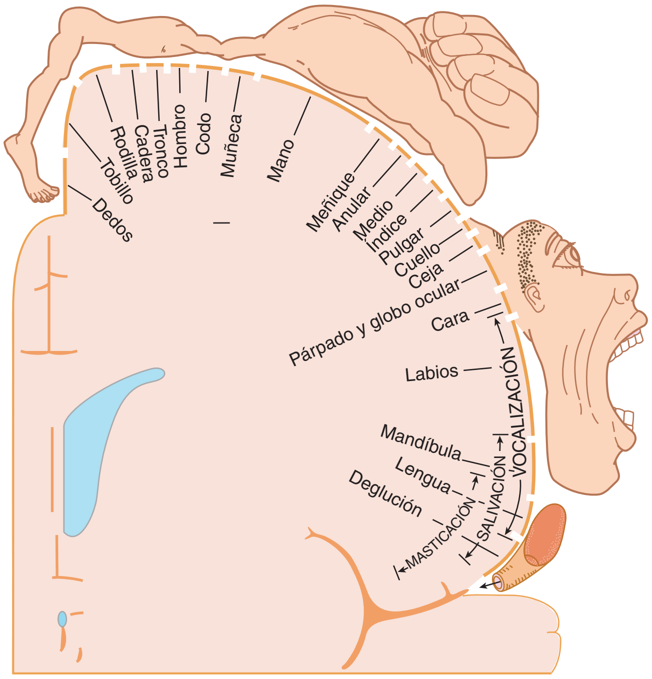


FIGURA 16-5 **Homúnculo motor.** La figura representa un corte coronal del giro precentral; se muestra la ubicación de la representación cortical de diversas regiones. El tamaño de éstas es proporcional al área cortical dedicada a ellas. Compárela con la figura 11-4. (Reproducida con autorización de Penfield W, Rasmussen G: *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, 1950.)

ben información sensitiva muy extensa del área periférica en la cual producen movimiento; ello establece la base para el control del movimiento por retroalimentación. Parte de esta información es directa y parte se releva desde otras áreas de la corteza. La idea actual es que las neuronas M1 representan movimientos de grupos musculares para distintas tareas.

ÁREA MOTORA COMPLEMENTARIA

La mayor parte de esta área se proyecta en la corteza motora. Esta región también contiene un mapa del cuerpo, pero es menos preciso que en M1. En apariencia, participa sobre todo en la organización o la planeación de secuencias motoras; en cambio, M1 ejecuta los movimientos. Las lesiones de estas áreas en monos genera torpeza para realizar acciones complejas y dificultad para la coordinación bimanual.

Cuando los sujetos humanos cuentan para sí mismos sin hablar, la corteza motora está inactiva, pero si dicen los números en voz alta, el flujo sanguíneo aumenta en M1 y el área motora complementaria. Por tanto, igual que M1, dicha área participa en el movimiento voluntario cuando los movimientos efectuados son complejos e implican planeación. El flujo sanguíneo aumenta se realice o no el movimiento planeado, y ocurre si se lleva a cabo el movimiento con la mano contralateral o ipsolateral.

CORTEZA PREMOTORA

La corteza premotora, la cual también contiene un mapa somatotópico, recibe información de regiones sensitivas de la corteza parietal y las proyecta en M1, la médula espinal y la formación reticular del tallo encefálico. Su función no se comprende del todo, pero quizá participe en el establecimiento de la postura al principio de un movimiento planeado y en la preparación del individuo para moverse. Su actividad es mayor en el control de los músculos proximales de las extremidades, necesarios en la orientación del cuerpo para el movimiento.

CORTEZA PARIETAL POSTERIOR

Además de aportar fibras que corren en los haces corticoespinal y corticobulbar, el área sensitiva somática y las porciones relacionadas del lóbulo parietal posterior se proyectan en el área motora. Las lesiones del área sensitiva somática originan anomalías en el desempeño motor, los cuales se caracterizan por la incapacidad para ejecutar secuencias aprendidas de movimientos, como comer con tenedor y cuchillo. Algunas de las neuronas del área 5 (fig. 16-3) participan en la dirección de las manos hacia un objeto y en su manipulación, en tanto algunas de las neuronas del área 7 tienen una función en la coordinación mano-ojo.

FUNCIÓN EN EL MOVIMIENTO

El sistema corticoespinal y corticobulbar es la vía primaria para iniciar el movimiento voluntario hábil. Esto no significa que el movimiento, incluso el diestro, sea imposible sin éste. Los vertebrados no mamíferos no tienen sistema corticoespinal ni corticobulbar, pero se mueven con gran agilidad. Los gatos y los perros se yerguen, caminan y corren después de la destrucción completa de este sistema. Sólo en los primates se producen deficiencias relativamente marcadas.

La sección cuidadosa de las pirámides que induce destrucción muy selectiva del haz corticoespinal lateral en primates de laboratorio, genera pérdida pronta y sostenida de la habilidad para sujetar pequeños objetos con dos dedos y para hacer movimientos aislados de las muñecas. Sin embargo, el animal aún puede usar la mano de manera gruesa y es capaz de erguirse y caminar. Estas deficiencias tienen congruencia con la pérdida del control de la musculatura distal de las extremidades que participa en los movimientos finos. Por otro lado, las lesiones en el haz corticoespinal ventral originan deficiencias en los músculos axiales, las cuales dificultan el equilibrio, el caminar y el trepar.

PLASTICIDAD

Un descubrimiento impresionante posible gracias a las imágenes obtenidas con tomografía por emisión de positrones y por resonancia magnética funcional, es que la corteza motora tiene la misma clase de plasticidad comparada con la corteza sensitiva (cap. 11). Por ejemplo, las áreas de los dedos de la corteza motora contralateral crecen conforme se aprende un patrón de movimientos digitales rápidos con los dedos de una mano; este cambio es detectable en una semana y alcanza su nivel máximo en cuatro semanas. Las áreas corticales vinculadas con otros músculos también aumentan de tamaño cuando tales músculos llevan a cabo un aprendizaje motor. Si se produce una pequeña lesión isquémica focal en el área de la mano en la corteza motora de los monos, es probable que el área de la mano reaparezca en una parte adyacente no dañada de la corteza, con recuperación de la función motora. Por tanto, los mapas de la corteza motora no son inmutables y cambian con la experiencia.

VÍAS DEL TALLO ENCEFÁLICO IMPLICADAS EN LA POSTURA Y EL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

Como se mencionó antes, las neuronas motoras espinales están organizadas de tal modo que las que inervan los músculos más proximales se encuentran en la región más medial, y las que inervan los músculos más distales se hallan en regiones más laterales. Esta organización también se observa en las vías descendentes del tallo encefálico (fig. 16-6).

VÍAS MEDIALES DEL TALLO ENCEFÁLICO

Las vías mediales del tallo encefálico, las cuales funcionan en concierto con el haz corticoespinal ventral, son los **haces pontino y reticuloespinal bulbar**, **vestibuloespinal** y **tectoespinal**. Estas vías descienden en las columnas ventrales ipsolaterales de la médula espinal y terminan sobre todo en interneuronas y neuronas propioespinales largas en la parte ventromedial del asta ventral, para controlar los músculos axiales y proximales. Unas cuantas neuronas de la vía medial establecen sinapsis directas con neuronas motoras que gobiernan músculos axiales.

En el capítulo 13, se presenta una descripción breve de los haces vestibuloespinales medial y lateral. El haz medial se origina en los núcleos vestibulares medial e inferior, y se proyecta a ambos lados hacia las neuronas motoras espinales cervicales que regulan la musculatura del cuello. El haz lateral se origina en los núcleos vestibulares laterales y se proyecta a las neuronas del mismo lado en todos los niveles espinales. Éste activa a las neuronas motoras que van a los músculos antigravedad (p. ej., extensores proximales de las extremidades) con el objeto de controlar la postura y el equilibrio.

Los haces reticuloespinal pontino y bulbar se proyectan a todos los niveles espinales. Participan en la conservación de la postura y en la regulación del tono muscular, sobre todo mediante señales a las neuronas motoras γ. La función principal de las neuronas reticuloespinales pontinas es excitadora; la de las neuronas reticuloespinales bulbares, inhibidora.

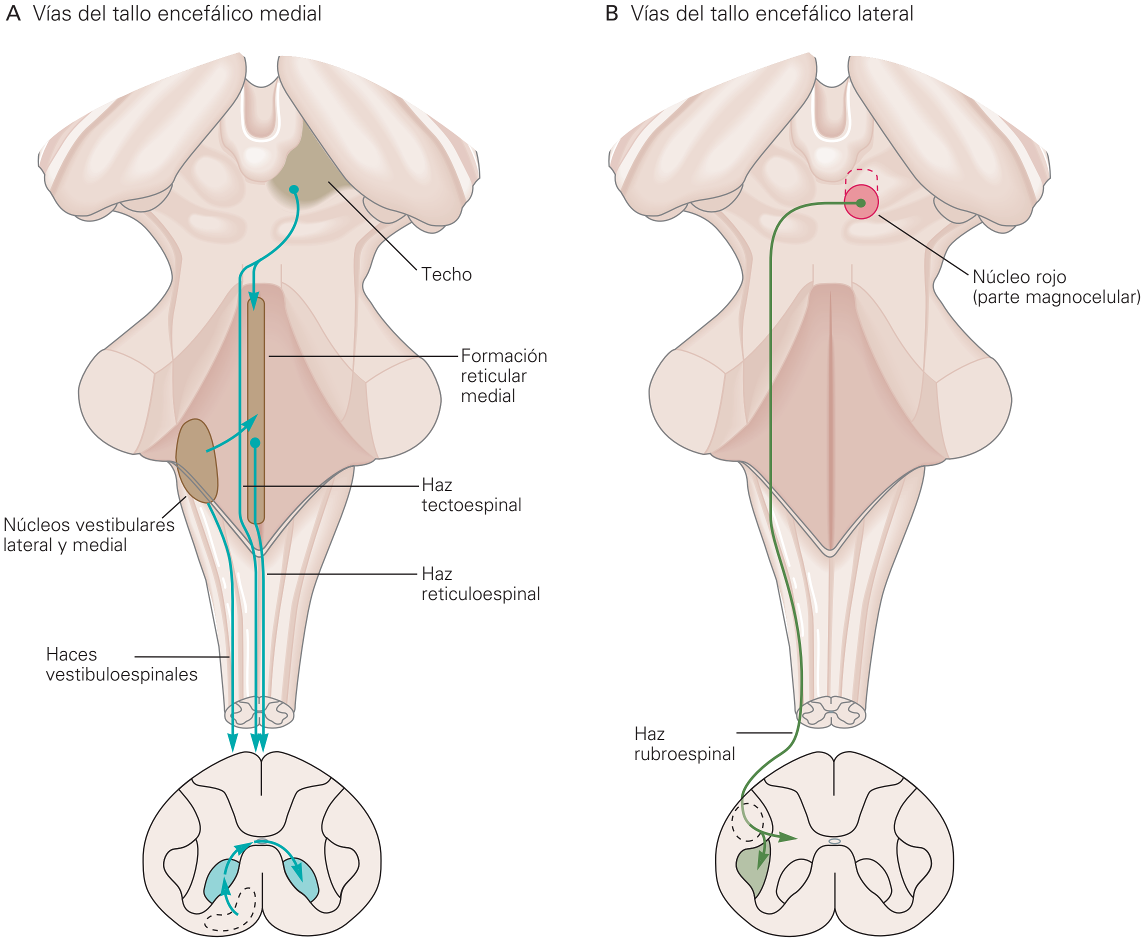

A Vías del tallo encefálico medial
Techo
Formación reticular medial
Haz tectoespinal
Haz reticuloespinal
Núcleos vestibulares lateral y medial
Haces vestibuloespinales
B Vías del tallo encefálico lateral
Núcleo rojo (parte magnocelular)
Haz rubroespinal

FIGURA 16-6 **Vías descendentes medial y lateral del tallo encefálico que participan en el control motor. A)** Las vías mediales (reticuloespinal, vestibuloespinal y tectoespinal) terminan en el área ventromedial de la materia gris espinal y controlan los músculos axiales y proximales. **B)** La vía lateral (rubroespinal) finaliza en el área dorsolateral de la materia gris espinal y controla los músculos distales. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

El haz tectoespinal se origina en el colículo superior del mesencéfalo. Se proyecta a la médula espinal cervical contralateral para controlar los movimientos de la cabeza y los ojos.

VÍA LATERAL DEL TALLO ENCEFÁLICO

El control principal de los músculos distales radica en el haz corticoespinal lateral, pero las neuronas del núcleo rojo del mesencéfalo cruzan la línea media y se proyectan a las interneuronas de la parte dorsolateral del asta ventral para influir también en las neuronas motoras que controlan los músculos distales de las extremidades. Este **haz rubroespinal** excita las neuronas motoras flexoras e inhibe las extensoras. Esta vía no es muy prominente en seres humanos, pero quizá participe en la postura típica de la rigidez por decorticación (véase más adelante).

SISTEMAS REGULADORES DE POSTURA

INTEGRACIÓN

En el animal intacto, las respuestas motoras individuales se hallan ocultas en el patrón total de actividad motora. Cuando el eje neural se corta, las acciones integradas debajo del corte se eliminan, o se liberan, del control de los centros cerebrales superiores y a menudo parecen acentuadas. La liberación de este tipo, un principio cardinal antiguo de la neurología, en algunas situaciones se debe a la eliminación del control inhibidor de los centros neurales superiores. Una causa más importante de la hiperactividad aparente es la pérdida de diferenciación de la reacción, de manera que ya no se ajusta al patrón más amplio de actividad motora. Un factor adicional tal vez sea la hipersensibilidad por desnervación de los centros distales a la sección, pero aún se desconoce la participación de este componente.

La experimentación en animales aportó información sobre la función de los mecanismos corticales y el tallo encefálico en el control del movimiento voluntario y la postura. Las deficiencias en el control motor observadas luego de varias lesiones simulan las halladas en seres humanos con daño en las mismas estructuras.

DESCEREBRACIÓN

La sección completa del tallo encefálico entre los colículos superior e inferior hace posible que las vías del tallo encefálico funcionen de manera independiente, de las señales de las estructuras encefálicas superiores. Esto se conoce como **descerebración mediocolicular** y se muestra en la figura 16-7 con la línea punteada marcada con A. Esta lesión interrumpe toda la información de la corteza (haces corticoespinal y corticobulbar) y del núcleo rojo (haz rubroespinal), sobre todo a los músculos distales de las extremidades. Las vías reticuloespinales excitadoras e inhibidoras (sobre todo a los músculos extensores posturales) permanecen intactas. El dominio del impulso de las vías sensitivas ascendentes a la vía reticuloespinal excitadora causa hiperactividad de los músculos extensores en las cuatro extremidades, lo cual se llama **rigidez por descerebración**. Esto se parece a lo que ocurre después de **lesiones supratentoriales** que causan **hernia del uncus** en seres humanos. En pacientes con tumores grandes o una hemorragia en el hemisferio cerebral, puede aparecer hernia del uncus (gancho). La figura 16-8A muestra la postura clásica de un enfermo así. En el recuadro clínico 16-2, se describen las complicaciones vinculadas con dicha hernia.

En gatos con descerebración mediocolicular, la sección de las raíces dorsales que van a la extremidad (línea punteada marcada con B en la figura 16-7) elimina de inmediato la hiperactividad de los músculos extensores. Esto sugiere que la rigidez por descerebración corresponde a la espasticidad originada por la facilitación del reflejo miotático por estiramiento. O sea que las señales excitadoras de la vía reticuloespinal activan las neuronas motoras γ, las cuales estimulan de manera indirecta las neuronas motoras α (mediante actividad aferente del huso Ia). Esto se llama **circuito γ**.

Se desconoce el sitio de origen exacto en la corteza cerebral de las fibras que inhiben los reflejos por estiramiento. En algunas situaciones, la estimulación del borde anterior del giro precentral genera inhibición de los reflejos de estiramiento y los movimientos evocados por la corteza. Esta región, la cual también se proyecta a los ganglios basales, se denomina área 4s o **franja supresora**.

Asimismo, hay evidencia de que la rigidez por descerebración conduce a la activación directa de las neuronas motoras α. Si se extirpa el lóbulo anterior del cerebelo en un animal descerebrado (línea punteada marcada con C en la figura 16-7), la hiperactividad de los músculos extensores se exagera (**rigidez por descerebelación**). Este corte elimina el bloqueo cortical del núcleo fastigial cerebelar y, de manera secundaria, aumenta la excitación de los núcleos vestibulares. La sección subsiguiente de la raíz dorsal no revirtió la rigidez; esto se debió a la activación de las neuronas motoras α independientes del circuito γ.

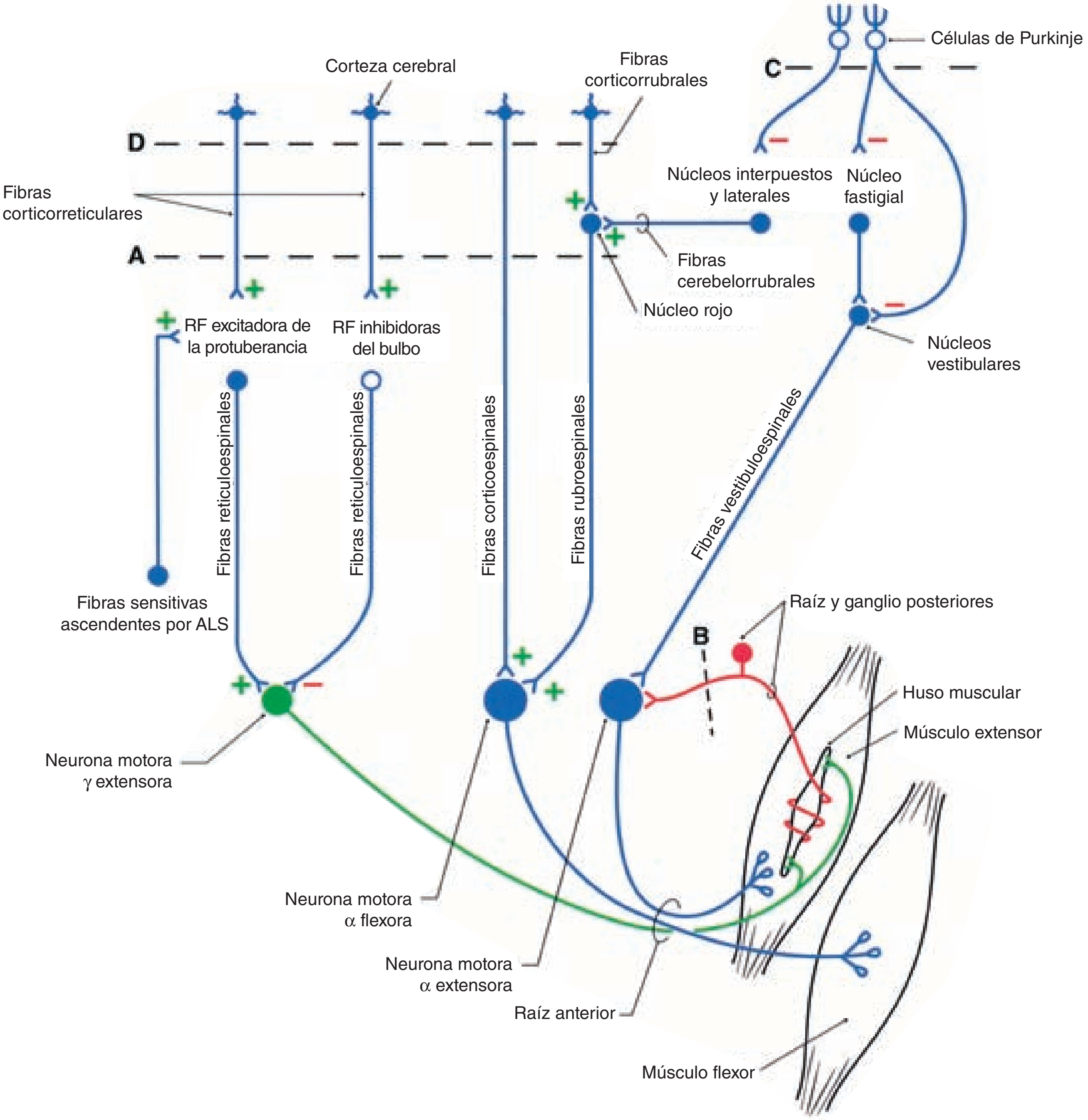
DECORTICACIÓN

La eliminación de la corteza cerebral (**decorticación**, línea punteada marcada con D en la figura 16-7) produce **rigidez por decorticación**, la cual se caracteriza por la flexión de las extremidades superiores en el codo e hiperactividad extensora en las extremidades inferiores (fig. 16-8B). La flexión puede explicarse por la excitación rubroespinal de los músculos flexores en los miembros superiores; la hiperextensión de las extremidades inferiores se origina de los mismos cambios ocurridos después de la descerebración mediocolicular.

La rigidez por decorticación se ve en el lado hemipléjico en seres humanos después de hemorragias o trombosis en la cápsula interna. Tal vez a causa de su anatomía, las pequeñas arterias de la cápsula interna tengan una tendencia especial a la rotura o la obstrucción trombótica; por ello, este tipo de rigidez por decorticación es bastante frecuente. El 60% de las hemorragias intracerebrales aparece en la cápsula interna, a diferencia del 10% en la corteza cerebral, 10% en la protuberancia, 10% en el tálamo y 10% en el cerebelo.

INTEGRACIÓN ESPINAL

Las respuestas de los animales y los seres humanos a la **lesión de la médula espinal** (**SCI**) ilustran la integración de los reflejos al nivel espinal. Por supuesto que las deficiencias halladas luego de una lesión de la médula espinal varían según el nivel de la anomalía. En el recuadro clínico 16-3, se presenta información sobre los trastornos a largo plazo relacionados con dicha lesión y los avances recientes en cuanto a las opciones terapéuticas.


Células de Purkinje
C
Corteza cerebral
Fibras corticorrubrales
D
Fibras corticorreticulares
Núcleos interpuestos y laterales
Núcleo fastigial
A
Fibras cerebelorrubrales
Núcleo rojo
RF excitadora de la protuberancia
RF inhibidoras del bulbo
Núcleos vestibulares
Fibras reticuloespinales
Fibras reticuloespinales
Fibras corticoespinales
Fibras rubroespinales
Fibras vestibuloespinales
Fibras sensitivas ascendentes por ALS
Raíz y ganglio posteriores
B
Huso muscular
Músculo extensor
Neurona motora γ extensora
Neurona motora α flexora
Neurona motora α extensora
Raíz anterior
Músculo flexor
+
−

Lesión/respuesta motora

A = Rigidez en extensión de todas las extremidades, rigidez/postura de descerebración
A + B = Relajación de la rigidez en extensión en la extremidad con la raíz cortada
A + C = Aumento ligero de la rigidez de descerebración en comparación con A
A + C + B = Sin relación de la rigidez de descerebración
D = Flexión de extremidades superiores, extensión de extremidades inferiores, rigidez/postura de decorticación

FIGURA 16-7 **Dibujo de un circuito que representa las lesiones producidas en animales de experimentación para replicar las deficiencias por descerebración y decorticación observadas en seres humanos.** Las secciones bilaterales están indicadas por las líneas punteadas A, B, C y D. La descerebración se encuentra al nivel mediocolicular (**A**), la decorticación es rostral al colículo superior, con sección de raíces dorsales para una extremidad (**B**) y extirpación del lóbulo anterior del cerebelo (**C**). El objetivo fue identificar otros sustratos causales de rigidez y postura de descerebración o decorticación en seres humanos con lesiones que aíslan el prosencéfalo del tallo encefálico o que separan el tallo encefálico rostral del caudal y la médula espinal. (Reproducida con autorización de Haines DE [ed.]: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.)

RECUADRO CLÍNICO 16-2

Herniación del gancho (uncus)

Las lesiones que ocupan espacio por presencia de tumores grandes, hemorragias, apoplejía o abscesos en el hemisferio cerebral pueden empujar el gancho del lóbulo temporal sobre el borde de la tienda del cerebelo; con ello, se comprime el III par craneal ipsolateral (**herniación del uncus**). Antes de la hernia, estos pacientes presentan disminución del nivel del estado de conciencia, letargo, pupilas con reacción deficiente, desviación del ojo hacia “abajo y afuera”, reflejos hiperactivos y signo de Babinski bilateral (por compresión del haz corticoespinal ipsolateral). Después de la hernia cerebral, hay descerebración y coma, el paciente tiene las pupilas fijas y dilatadas, con ausencia de movimientos oculares. Una vez que el daño se extiende al mesencéfalo, aparece un **patrón respiratorio de Cheyne-Stokes**, caracterizado por respiración con aumento y disminución de la profundidad, con periodos interpuestos de apnea. Al final se pierde la función bulbar, la respiración cesa y es improbable la recuperación. Las tumoraciones hemisféricas más cercanas a la línea media comprimen la formación reticular talámica y pueden ocasionar coma antes de surgir las manifestaciones oculares (**hernia central**). Conforme crece la masa, se afecta la función mesencefálica, las pupilas se dilatan y aparece la postura de descerebración. Con la herniación progresiva, se pierde la función vestibular pontina y luego la respiratoria bulbar.

CHOQUE ESPINAL

En todos los vertebrados, la sección de la médula espinal va seguida de un periodo de **choque espinal**, durante el cual hay depresión profunda de todas las respuestas reflejas espinales. De modo ulterior, las respuestas reflejas regresan y se vuelven hiperactivas. La duración del choque espinal es proporcional al grado de encefalización de la función motora en las diversas especies. En ranas y ratas, dura minutos; en perros y gatos, una a dos horas; en monos, varios días y, en seres humanos, lo hace por lo menos dos semanas.

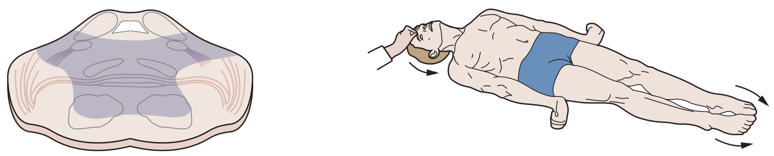
No se conoce con certeza la causa del choque espinal. No hay duda de la participación de la interrupción del bombardeo tónico de las neuronas espinales por los impulsos excitadores de las vías descendentes, pero también debe explicarse el regreso final de los reflejos y su hiperactividad. La recuperación de la excitabilidad refleja quizá sea resultado del surgimiento de hipersensibilidad por desnervación a los mediadores liberados por las terminaciones excitadoras espinales restantes. Otra posibilidad, para la cual hay alguna evidencia, es el surgimiento de colaterales en las neuronas existentes, con formación de terminaciones excitadoras adicionales en las interneuronas y neuronas motoras.

Muchas veces, la primera respuesta refleja en aparecer cuando se desvanece el choque espinal en seres humanos es una contracción ligera de los flexores y aductores de las piernas como respuesta a un estímulo nocivo. En algunos pacientes, se recupera primero el reflejo rotuliano. El intervalo entre la sección medular y el retorno de la acción refleja es de unas dos semanas, si no hay complicaciones; sin embargo, en presencia de complicaciones aquél es mucho mayor. No se sabe porqué la infección, la desnutrición y otras complicaciones de la lesión de la médula espinal inhiben la actividad refleja espinal. Una vez comenzada la reaparición de los reflejos espinales luego del choque espinal, su umbral disminuye de modo constante.

GENERADOR DE LOCOMOCIÓN

Los circuitos intrínsecos a la médula espinal pueden producir movimientos de marcha cuando se estimulan de manera adecuada, incluso después de sección medular en gatos y perros. Hay dos **generadores de patrón locomotor** en la médula espi-

A Daño pontino superior



B Daño mesencefálico superior

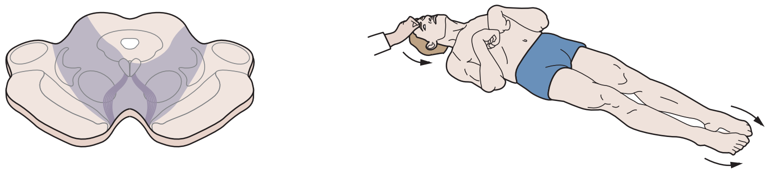


FIGURA 16-8 **Posturas de descerebración y decorticación. A)** El daño en la parte inferior del mesencéfalo y el área superior de la protuberancia causa postura de descerebración, en la cual las extremidades inferiores se extienden con los dedos hacia dentro y los miembros superiores lo hacen con los dedos flexionados y los antebrazos en pronación. El cuello y la cabeza están extendidos. **B)** El daño en la parte superior del mesencéfalo puede causar postura de decorticación; en ella, las extremidades superiores están flexionadas, las inferiores están extendidas con los dedos un poco hacia dentro, y la cabeza está en extensión. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

RECUADRO CLÍNICO 16-3

Lesión de la médula espinal

Se calcula que la incidencia anual mundial de **lesión de médula espinal** (**SCI**) se halla entre 10 y 83 por cada millón de habitantes. Las principales causas comprenden accidentes automovilísticos y lesiones deportivas. La edad promedio de los pacientes que sufren una lesión de médula espinal es 33 años y es cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres. Cerca de 52% de los casos con este tipo de lesión causa cuadriplejía y, casi 42%, paraplejía. En personas cuadripléjicas, el umbral para el reflejo de retiro es muy bajo; incluso los estímulos nocivos menores causan no sólo retiro prolongado de una extremidad, sino patrones marcados de flexión-extensión en las otras tres extremidades. Los reflejos de estiramiento también son hiperactivos. Después de una lesión de médula espinal, los estímulos aferentes irradian de un centro reflejo a otro. Cuando se aplica un estímulo nocivo en la piel, incluso relativamente menor, es posible la activación de las neuronas autonómicas y producir evacuación de la vejiga y el recto, transpiración, palidez y cambios en la presión sanguínea, además de la respuesta de retiro. Este **reflejo masivo** angustiante puede usarse a veces para dar algún grado de control vesical e intestinal a los pacientes parapléjicos. Ellos pueden entrenarse para iniciar la micción y la defecación mediante el frotamiento o el pellizcado de los muslos, lo cual origina un reflejo masivo intencional. Si la sección medular es incompleta, los espasmos flexores iniciados por los estímulos nocivos pueden acompañarse de brotes de dolor muy molestos. Se logra un éxito terapéutico considerable con baclofeno, un agonista del receptor ácido aminobutírico γ B ($GABA_B$) que cruza la barrera hematoencefálica y facilita la inhibición.

El tratamiento de lesión de médula espinal presenta problemas complejos. Está demostrado que la utilización de dosis altas de **glucocorticoides** fomenta la recuperación y minimiza la pérdida de función después de una lesión de médula espinal. Es necesario proporcionarlos poco después de la lesión y luego suspenderlos por los efectos adversos bien conocidos a largo plazo de esteroides. Tal vez su valor inmediato se deba a la disminución de la respuesta inflamatoria en el tejido dañado. A causa de la inmovilización, los individuos con lesión de médula espinal generan un equilibrio negativo del nitrógeno y catabolizan grandes cantidades de proteína corporal. Su peso corporal comprime la circulación de la piel sobre las prominencias óseas, lo cual induce la formación de **úlceras por decúbito**. Las úlceras cicatrizan mal y tienden a la infección por la deficiencia de proteínas corporales. Los tejidos dañados incluyen la matriz proteínica del hueso y, aunada la inmovilización, esto da lugar a liberación de grandes cantidades de iones calcio (Ca^{2+}), lo cual causa **hipercalciemia**, **hipercalciuria** y formación de **cálculos de calcio** en las vías urinarias. La combinación de litiasis y parálisis vesical origina estasis urinaria; esto predispone a **infección de vías urinarias**, la complicación más frecuente de la lesión de médula espinal. La búsqueda continúa para encontrar maneras de inducir la regeneración de los axones en las neuronas de la médula espinal. El uso de **neurotrofinas** parece alentador en animales de experimentación, al igual que la implantación de **células primordiales embrionarias** en el sitio de lesión. Otra posibilidad en estudio es la evitación del sitio de lesión de la médula espinal mediante **dispositivos de interfaz cerebro-computadora**. Sin embargo, tales estrategias novedosas están lejos del uso clínico habitual.

nal; uno en la región cervical y otro en la lumbar. Sin embargo, esto no significa que los animales espinales y los seres humanos puedan caminar sin estimulación; el generador de patrón debe activarse con la descarga tónica de un área poco visible en el mesencéfalo, la región locomotora mesencefálica y, por supuesto, esto sólo es posible en pacientes con sección medular incompleta. Resulta interesante que los generadores también puedan activarse en animales de experimentación con la utilización del precursor de noradrenalina L-dopa (levodopa) después de la sección completa de la médula espinal. En este momento se progresa al enseñar a las personas con lesión de médula espinal a dar unos cuantos pasos si se les coloca, con soporte, sobre una banda sinfín.

GANGLIOS BASALES

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El término **ganglios basales** (o **núcleos basales**) casi siempre se aplica a cinco estructuras interactivas a ambos lados del cerebro (fig. 16-9). Éstas corresponden al **núcleo caudado**, el **putamen** y el **globo pálido** (tres grandes masas nucleares subyacentes al manto cortical), el **núcleo subtalámico** y la **sustancia negra**. El globo pálido se divide en segmentos externo e interno (GPe y GPi); la sustancia negra, en **parte compacta** y **parte reticulada**. El núcleo caudado y el putamen a menudo se denominan núcleo **estriado**; el putamen y el globo pálido en ocasiones se llaman **núcleo lenticular**.

Las principales señales hacia los ganglios basales terminan en el núcleo estriado (fig. 6-10). Éstas incluyen la **vía corticoestriada** excitadora de M1 y la corteza premotora. También existe una proyección desde los núcleos intralaminares del tálamo al núcleo estriado (**vía talamoestriada**).

Las conexiones entre las partes de los ganglios basales abarcan una proyección nigroestriada dopaminérgica de la parte compacta de la sustancia negra al núcleo estriado, así como una proyección gabaérgica correspondiente desde el estriado a la parte reticulada de la sustancia negra. El núcleo estriado se proyecta a los segmentos externo e interno del globo pálido. El segmento externo del globo pálido se proyecta al núcleo subtalámico, el cual a su vez envía haces a ambos segmentos del globo pálido.

Las señales principales de los ganglios basales provienen del segmento interno del globo pálido a través del **fascículo talámico**, hacia los núcleos ventral lateral, ventral anterior y centromediano del tálamo. Desde los núcleos talámicos, las fibras se dirigen a la corteza prefrontal y premotora. La sustancia negra también se proyecta al tálamo. En la figura 16-10, se resumen estas conexiones, junto con los transmisores sinápticos probables.

La principal característica de las conexiones de los ganglios basales es que la corteza cerebral se proyecta al núcleo estriado, este último a los segmentos interno y externo del globo pálido,

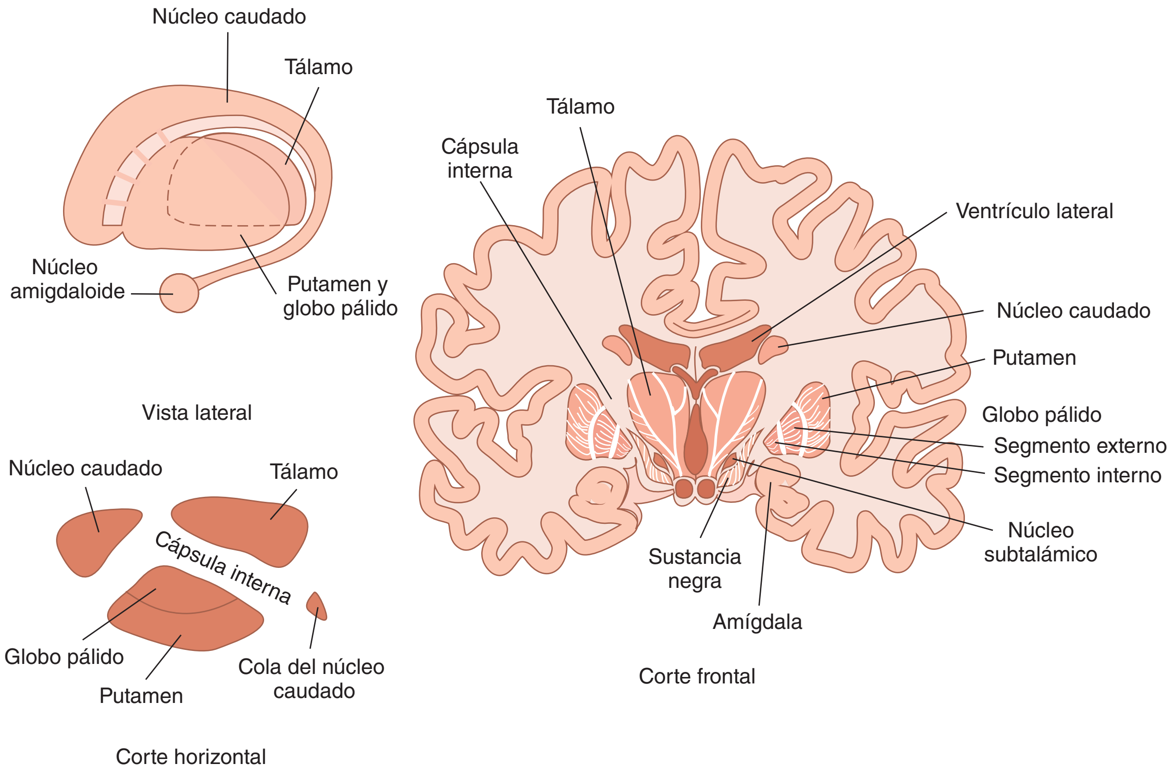

Núcleo caudado
Tálamo
Núcleo amigdaloide
Putamen y globo pálido
Vista lateral
Núcleo caudado
Tálamo
Cápsula interna
Globo pálido
Putamen
Cola del núcleo caudado
Corte horizontal
Tálamo
Cápsula interna
Ventrículo lateral
Núcleo caudado
Putamen
Globo pálido
Segmento externo
Segmento interno
Núcleo subtalámico
Sustancia negra
Amígdala
Corte frontal

FIGURA 16-9 **Ganglios basales.** Éstos son el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, además del núcleo subtalámico, el cual tiene relación funcional, y la sustancia negra que presenta relación funcional con ellos. El corte frontal (coronal) muestra la ubicación de los ganglios basales en relación con las estructuras circundantes.

el segmento interno del globo pálido al tálamo y de éste de regreso a la corteza, lo cual completa el circuito. Las señales desde el segmento interno del globo pálido al tálamo son inhibidoras; en cambio, las del tálamo a la corteza cerebral son excitadoras.

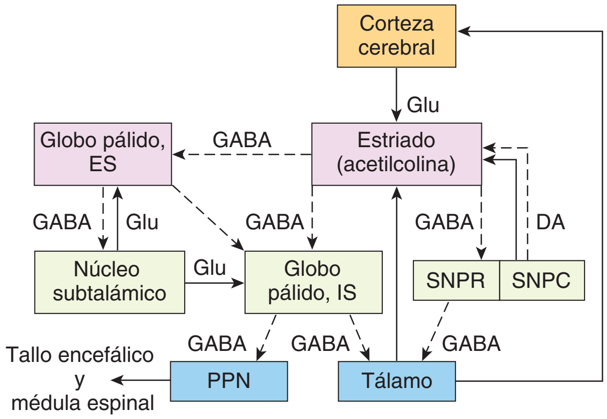

Corteza cerebral
Glu
Globo pálido, ES
GABA
Estriado (acetilcolina)
GABA
Glu
GABA
GABA
DA
Núcleo subtalámico
Glu
Globo pálido, IS
SNPR
SNPC
GABA
GABA
GABA
Tallo encefálico y médula espinal
PPN
Tálamo

FIGURA 16-10 **Representación diagramática de las conexiones principales de los ganglios basales.** Las líneas continuas indican vías excitadoras, las punteadas, vías inhibidoras. Cuando se conocen, los transmisores están indicados en las vías. Glu, glutamato; DA, dopamina. La acetilcolina es el transmisor que producen las interneuronas en el núcleo estriado. SNPR, parte reticulada de la sustancia negra; SNPC, parte compacta de la sustancia negra; ES, segmento externo; IS, segmento interno; PPN, núcleos pedunculopontinos. El núcleo subtalámico también se proyecta hacia la parte compacta de la sustancia negra; esta vía se omitió para favorecer la claridad. GABA, ácido aminobutírico γ.

El núcleo estriado está formado por dos partes con diferencias histológicas: un mosaico único de **parches** o **estriosomas** (un área con poca acetilcolinesterasa) y una **matriz** (un área rica en acetilcolinesterasa). Las neuronas de la proyección corticoestriada originadas en la parte profunda de la capa V de la corteza terminan en los parches, mientras las neuronas nativas de las capas II y III, y de la parte superficial de la capa V, finalizan sobre todo en la matriz. Las neuronas con sus cuerpos celulares en los parches, se proyectan en gran medida hacia las neuronas dopaminérgicas de la región compacta en la sustancia negra; en cambio, muchas de las neuronas cuyos cuerpos celulares se hallan en la matriz, se proyectan a las neuronas gabaérgicas en la parte reticulada de la sustancia negra.

FUNCIÓN

Las neuronas de los ganglios basales, como aquéllas de las partes laterales de los hemisferios cerebelares, emiten descargas antes de iniciarse los movimientos. Esta observación, más el análisis cuidadoso de los efectos de las enfermedades de los ganglios basales en seres humanos y los efectos de los fármacos que destruyen las neuronas dopaminérgicas en animales, condujeron a la idea de que los ganglios basales participan en la planeación y la programación del movimiento o, en términos más amplios, en los procesos por los cuales un pensamiento abstracto se convierte en acción voluntaria (fig. 16-1). Los ganglios basales influyen en la corteza motora a través del tálamo, y las vías corticoespinales representan la vía final común de las neuronas motoras. Además, el segmento interno del globo pálido se proyecta a los núcleos del tallo encefálico y, de allí, a las neuronas motoras del

RECUADRO CLÍNICO 16-4

Enfermedades de los ganglios basales

El daño detectable inicial en la **enfermedad de Huntington** se encuentra en las neuronas espinosas medianas en el núcleo estriado. La pérdida de esta vía gabaérgica al segmento externo del globo pálido rompe la inhibición, lo cual permite la aparición de las manifestaciones hipercinéticas de la enfermedad. Un signo temprano es la trayectoria temblorosa de la mano cuando se dirige a tocar un punto, sobre todo al final del trayecto. Más tarde se observan los **movimientos coreiformes** hipercinéticos que aumentan de modo gradual hasta incapacitar al paciente. El habla se vuelve cercenada y luego incomprensible; la demencia progresiva va seguida de muerte, casi siempre 10 a 15 años después del inicio de los síntomas. La enfermedad de Huntington afecta a cinco de cada 100 000 personas en todo el mundo. Se hereda como trastorno autosómico dominante y suele iniciar entre los 30 y 50 años de edad. El gen anómalo causante de la enfermedad se sitúa cerca del final del brazo corto del cromosoma 4. En situaciones normales, contiene 11 a 34 repeticiones citosina-adenina-guanina (CAG), y cada una codifica para glutamina. En los pacientes con enfermedad de Huntington, este número aumenta hasta 42 a 86 o más copias; mientras mayor sea la cantidad de repeticiones, más temprana será la edad de inicio y más rápida la progresión del trastorno. El gen codifica para **huntingtina**, una proteína de función desconocida. En los núcleos celulares y otros sitios, se forman agregados de proteína poco solubles, los cuales son tóxicos. Sin embargo, la correlación entre los agregados y los síntomas no es perfecta. En apariencia, la pérdida de la función de la huntingtina es proporcional al tamaño del inserto de citosina-adenina-guanina. Hoy en día, no hay un tratamiento eficaz y la enfermedad siempre es letal. Sin embargo, hay unos cuantos destellos de esperanza. En modelos animales de la enfermedad, el injerto dentro del núcleo estriado de tejido estriado fetal mejora el desempeño cognitivo. Además, la actividad de la caspasa-1 hística aumenta en el cerebro de individuos y animales con la enfermedad, y los ratones en los cuales se elimina el gen para esta enzima reguladora de la apoptosis, se disminuye la velocidad de avance del padecimiento.

Otro trastorno de los ganglios basales es la **enfermedad de Wilson** (o **degeneración hepatolenticular**), una alteración inusual en el metabolismo del cobre que inicia entre los seis y los 25 años de edad, afecta casi cuatro veces más a mujeres que a varones. La enfermedad de Wilson se presenta en casi 30 000 personas en todo el mundo. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la mutación en el brazo largo del cromosoma 13q. Afecta el gen de la ATPasa transportadora de cobre (*ATP7B*) en el hígado, lo cual permite la acumulación de cobre en este órgano con el daño progresivo consecuente. Cerca de 1% de la población porta una sola copia anómala de este gen, pero no genera síntomas. Un niño que hereda el gen de ambos padres presenta la enfermedad. En las personas afectadas, el cobre se acumula en la periferia de la córnea y produce los **anillos de Kayser-Fleischer** característicos. La patología neuronal principal es la degeneración del putamen, una parte del **núcleo lenticular**. Los trastornos motores incluyen temblor en "aleteo" o **asterixis**, **disartria**, marcha inestable y rigidez. El tratamiento es la disminución del cobre en el organismo.

Otra alteración denominada a menudo como "enfermedad de los ganglios basales" es la **discinesia tardía**. En realidad este padecimiento afecta los ganglios basales, pero se debe al tratamiento médico de otro trastorno con **neurolépticos**, como fenotiazinas o haloperidol. Por tanto, la discinesia tardía es de origen yatrógeno. El uso prolongado de estos medicamentos causa alteraciones metabólicas en el núcleo estriado. Los trastornos motores incluyen movimientos involuntarios descontrolados temporales o permanentes de la cara y la lengua, así como rigidez en "rueda dentada". Los neurolépticos actúan al bloquear la transmisión dopaminérgica. La utilización a largo plazo de medicamentos causa hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D_3 y desequilibrio en las influencias nigroestriadas en el control motor.

---

tallo encefálico y la médula espinal. Los ganglios basales, sobre todo los núcleos caudados, también participan en algunos procesos cognitivos. Tal vez por las interconexiones de este núcleo con las regiones frontales de la neocorteza, las lesiones de los núcleos caudados afectan el desempeño en las pruebas por reversión de un objeto y alternancia tardía. Además, las lesiones en la cabeza del núcleo caudado izquierdo, pero no del derecho, y de la materia blanca cercana en seres humanos se relacionan con una modalidad disártrica de afasia, parecida a la afasia de Wernicke.

ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS BASALES EN LOS HUMANOS

Tres vías bioquímicas distintas operan normalmente en los ganglios basales de modo equilibrado: 1) el sistema dopaminérgico nigroestriado; 2) el sistema colinérgico intraestriado, y 3) el sistema gabaérgico que se proyecta del núcleo estriado al globo pálido y la sustancia negra. Cuando hay disfunción de una o más de estas vías, se generan anomalías motoras características. Las enfermedades de los ganglios basales condujeron a dos tipos generales de trastornos: **hipercinéticos** e **hipocinéticos**. En los primeros, el movimiento es excesivo y anómalo, e incluyen corea, atetosis y balismo. Los segundos abarcan acinesia y bradicinesia.

La **corea** se caracteriza por movimientos "danzantes" rápidos e involuntarios; la **atetosis**, por movimientos continuos, lentos de contorsión. Los movimientos coreiformes y atetósicos se han equiparado al inicio de los movimientos voluntarios que surgen de manera involuntaria y desorganizada. En el **balismo**, hay movimientos de caída, intensos y violentos. La **acinesia** es la dificultad para iniciar el movimiento y la disminución del movimiento espontáneo. La **bradicinesia** es la lentitud del movimiento.

Además de la enfermedad de Parkinson, descrita más adelante, hay varios trastornos que implican disfunción de los ganglios basales. Unos cuantos de éstos se caracterizan en el recuadro clínico 16-4. La **enfermedad de Huntington** es una del número creciente de enfermedades genéticas humanas que afectan el sistema nervioso y se caracteriza por expansión de la **repetición de trinucleótidos**. La mayoría de estos ca-

CUADRO 16-1 **Ejemplos de enfermedades por repeticiones de nucleótidos**

Enfermedad	Repetición de trinucleótido ampliada	Proteína afectada
Enfermedad de Huntington	CAG	Huntingtina
Ataxia espinocerebelar, tipos 1, 2, 3, 7	CAG	Ataxina 1, 2, 3, 7
Ataxia espinocerebelar, tipo 6	CAG	Subunidad α_{1A} del conducto de calcio
Atrofia dentadorrubro-palidoluisiana	CAG	Atrofina
Atrofia muscular espinobulbar	CAG	Receptor androgénico
Síndrome de X frágil	CGG	FMR-1
Distrofia miotónica	CTG	Proteína cinasa de DM
Ataxia de Friedreich	GAA	Frataxina

CAG, citosina-adenina-guanina; CGG, citosina-guanina-guanina: CTG, citosina-timina-guanina; GAA, guanina-adenina-adenina; DM,distrofia miotónica.

sos implica repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG) (cuadro 16-1), pero uno se debe a repeticiones de citosina-guanina-guanina (CGG) y otro más a repeticiones de citosina-timina-guanina (CTG). Todos estos son exones, pero hay una repetición guanina-adenina-adenina (GAA) en un intrón relacionado con la ataxia de Friedreich. También hay indicios preliminares de que el aumento en el número de una repetición de 12 nucleótidos se vincula con una modalidad inusual de epilepsia.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (PARÁLISIS AGITANTE)

Este padecimiento tiene rasgos hipocinéticos e hipercinéticos. James Parkinson llevó a cabo la descripción original y por eso el trastorno recibe su nombre. La enfermedad de Parkinson es la primera enfermedad identificada como resultado de una deficiencia en un neurotransmisor específico. En el decenio de 1960, se demostró que la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra.

Las fibras del putamen son las más afectadas. Hoy, el parkinsonismo surge de manera idiopática esporádica en muchas personas de edad madura y de edad avanzada, y es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. Se calcula que aparece en 1 a 2% de los individuos mayores de 65 años de vida. Se observa pérdida constante de neuronas dopaminérgicas y receptores para dopamina en los ganglios basales con el envejecimiento en las personas normales, y en apariencia la aceleración de estas pérdidas precipita el parkinsonismo. Los síntomas surgen cuando degenera 60 a 80% de las neuronas dopaminérgicas.

El parkinsonismo también se presenta como complicación del tratamiento con fármacos tranquilizantes del grupo de fenotiazina y otros medicamentos que bloquean los receptores D_2. Puede producirse de manera rápida y notable con la inyección de 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP). Este efecto se descubrió por casualidad cuando un traficante de droga en el norte de California suministró esta sustancia a sus clientes en una preparación casera de heroína sintética que contenía MPTP. La 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina es un profármaco, el cual se metaboliza en los astrocitos por acción de la enzima MOA-B para producir un potente oxidante, el 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP^+). En los roedores, este compuesto se elimina con rapidez del cerebro, pero en los primates lo hace con más lentitud, el transportador de dopamina lo capta y lo introduce a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, a las cuales aquél destruye sin afectar otras neuronas dopaminérgicas en grado apreciable. Por consiguiente, la 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina puede usarse para generar parkinsonismo en monos, y su disponibilidad aceleró la investigación sobre la función de los ganglios basales.

Las manifestaciones hipocinéticas de la enfermedad de Parkinson son acinesia y bradicinesia; las manifestaciones hipercinéticas comprenden **rigidez en "rueda dentada"** y **temblor en reposo**. Son llamativas la ausencia de actividad motora y la dificultad para iniciar los movimientos voluntarios. Existe disminución de los movimientos normales inconscientes, como el balanceo de los brazos al caminar; el panorama de expresiones faciales relacionadas con el contenido emocional del pensamiento y el habla, y las múltiples acciones y gestos "impacientes" que ocurren en todas las personas. La rigidez es diferente a la espasticidad, ya que la descarga de la neurona motora aumenta tanto para los músculos agonistas como para los antagonistas. El movimiento pasivo de una extremidad se parece a una resistencia plástica que semeja una resistencia muerta, la cual se ha comparado con la flexión de un tubo de plomo; por ello, se le denomina **rigidez en "tubo de plomo"**. A veces aparecen "avances" durante el movimiento pasivo (rigidez en "rueda dentada"), pero no se observa la pérdida súbita de resistencia como ocurre en una extremidad espástica. El temblor, presente en reposo y ausente con la actividad, se debe a contracciones regulares alternadas de 8 Hz en los músculos antagonistas.

En la figura 16-11, se muestra una noción actual de la patogenia de los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson. En personas normales, las señales de los ganglios basales son inhibidoras a través de las fibras nerviosas gabaérgicas. Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la sustancia negra al putamen, tienen dos efectos normales: estimulan los receptores D_1 para dopamina, los cuales inhiben el segmento interno del globo pálido mediante receptores gabaérgicos, así como a los receptores D_2, los cuales también bloquean a dicho segmento. Además, la inhibición reduce la descarga excitadora del núcleo subtalámico al segmento interno del globo pálido. Este equilibrio entre la inhibición y la excitación mantiene de alguna forma la función motora normal. En la enfermedad de Parkinson, se pierde la señal dopaminérgica hacia el putamen. Esto reduce el bloqueo e incrementa la excitación del núcleo subtalámico (STN) al segmento interno del globo pálido. El aumento total en la señal inhibidora al tálamo y al tallo encefálico desorganiza el movimiento.

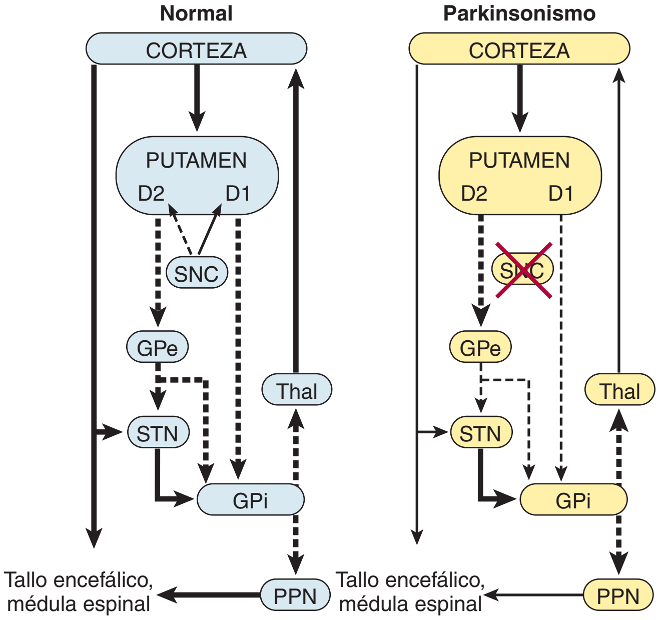


FIGURA 16-11 **Circuitos probables entre ganglios basales, tálamo y corteza en la enfermedad de Parkinson.** Las flechas continuas indican señales excitadoras y, las flechas punteadas, señales inhibidoras. La fuerza de cada señal está indicada por el grosor de la flecha. GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNC, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico; PPN, núcleos pedunculopontinos; Thal, tálamo. Véase el texto para obtener detalles. (Modificada de Grafton SC, DeLong M: Tracing the brain circuitry with functional imaging. Nat Med 1997;3:602.)

Tratamiento

Una consideración importante en la enfermedad de Parkinson es el equilibrio entre la descarga excitadora de las interneuronas colinérgicas y la señal dopaminérgica inhibidora en el núcleo estriado. Se produce alguna mejoría con la disminución de la influencia colinérgica mediante fármacos anticolinérgicos. Se genera una mejoría más notable con la utilización de L-dopa (**levodopa**). A diferencia de la dopamina, este precursor de la dopamina cruza la barrera hematoencefálica y ayuda a reparar la deficiencia de dopamina. Sin embargo, la degeneración de estas neuronas continúa y en cinco a siete años, los efectos provechosos de L-dopa desaparecen.

El tratamiento quirúrgico con la producción de lesiones en segmento interno del globo pálido (**palidotomía**) o en el núcleo subtalámico, ayuda a aproximar el equilibrio de señales a la normalidad (fig. 16-11). Los resultados quirúrgicos han mejorado con la implantación de electrodos conectados con estimuladores subcutáneos y aplicación de corriente de alta frecuencia. Esto causa una interrupción temporal a requerimiento en los circuitos de la punta del electrodo.

Otra estrategia quirúrgica es implantar tejido secretor de dopamina en o cerca de los ganglios basales. Los trasplantes del propio tejido medular suprarrenal o del cuerpo carotídeo funcionan por un tiempo, parece que actúan como un tipo de minibomba de dopamina, pero los resultados a largo plazo son decepcionantes. Los resultados con el trasplante de tejido fetal del núcleo estriado han sido mejores y hay evidencia de que las células trasplantadas no sólo sobreviven, sino que establecen conexiones apropiadas en los ganglios basales del hospedador. Sin embargo, algunos pacientes con trasplantes desarrollan movimientos involuntarios graves (**discinesias**).

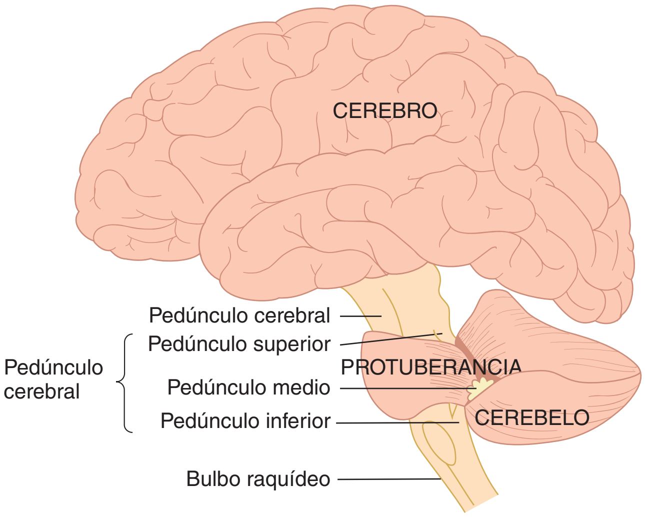


FIGURA 16-12 **Representación diagramática de las partes principales del encéfalo.** Las regiones se distorsionaron para mostrar los pedúnculos del cerebelo y la forma en que éste, la protuberancia y el pedúnculo medio forman un "servilletero" alrededor del tallo encefálico. (Reproducida con autorización de Goss CM [ed.]: *Gray's Anatomy of the Human Body*, 27th ed. Lea & Febiger, 1959.)

En monos con parkinsonismo experimental, los factores neurotróficos benefician a las neuronas del nigroestriado y se han obtenido resultados alentadores con la inyección local de factor neutrófico derivado de la célula glial (GDNF) único con un lentivirus vector para que penetre a las células.

Se conocen casos familiares de enfermedad de Parkinson, pero son infrecuentes. Pueden mutar los genes de al menos cinco proteínas. En apariencia, estas proteínas participan en la ubiquitinación. Dos de ellas, **sinucleína** α y **barquina**, interactúan y se encuentran en los **cuerpos de Lewis**. Estos últimos son cuerpos de inclusión en las neuronas halladas en todas las modalidades de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, aún se desconoce la importancia de tales datos.

CEREBELO

DIVISIONES ANATÓMICAS

El cerebelo se encuentra a horcajadas sobre los sistemas sensitivo y motor principales en el tallo encefálico (fig. 16-12). Está conectado con el tallo encefálico a ambos lados mediante un **pedúnculo superior** (brazo conjuntivo), **pedúnculo medio** (brazo del puente) y un **pedúnculo inferior** (cuerpo restiforme). El **vermis** medial y los **hemisferios cerebelares** laterales tienen más pliegues y cisuras que la corteza cerebral (fig. 16-13). El cerebelo pesa sólo 10% de la corteza cerebral, pero su superficie constituye casi 75% de la superficie cortical. Desde el punto de vista anatómico, el cerebelo es dividido en tres partes por dos cisuras transversales. La cisura posterior separa el nódulo medial y el flóculo lateral a ambos lados del resto del cerebelo, y la cisura primaria divide al resto en un lóbulo anterior y otro posterior. Las cisuras menores dividen al vermis en secciones más pequeñas, de manera que éste tiene 10 lóbulos primarios, numerados

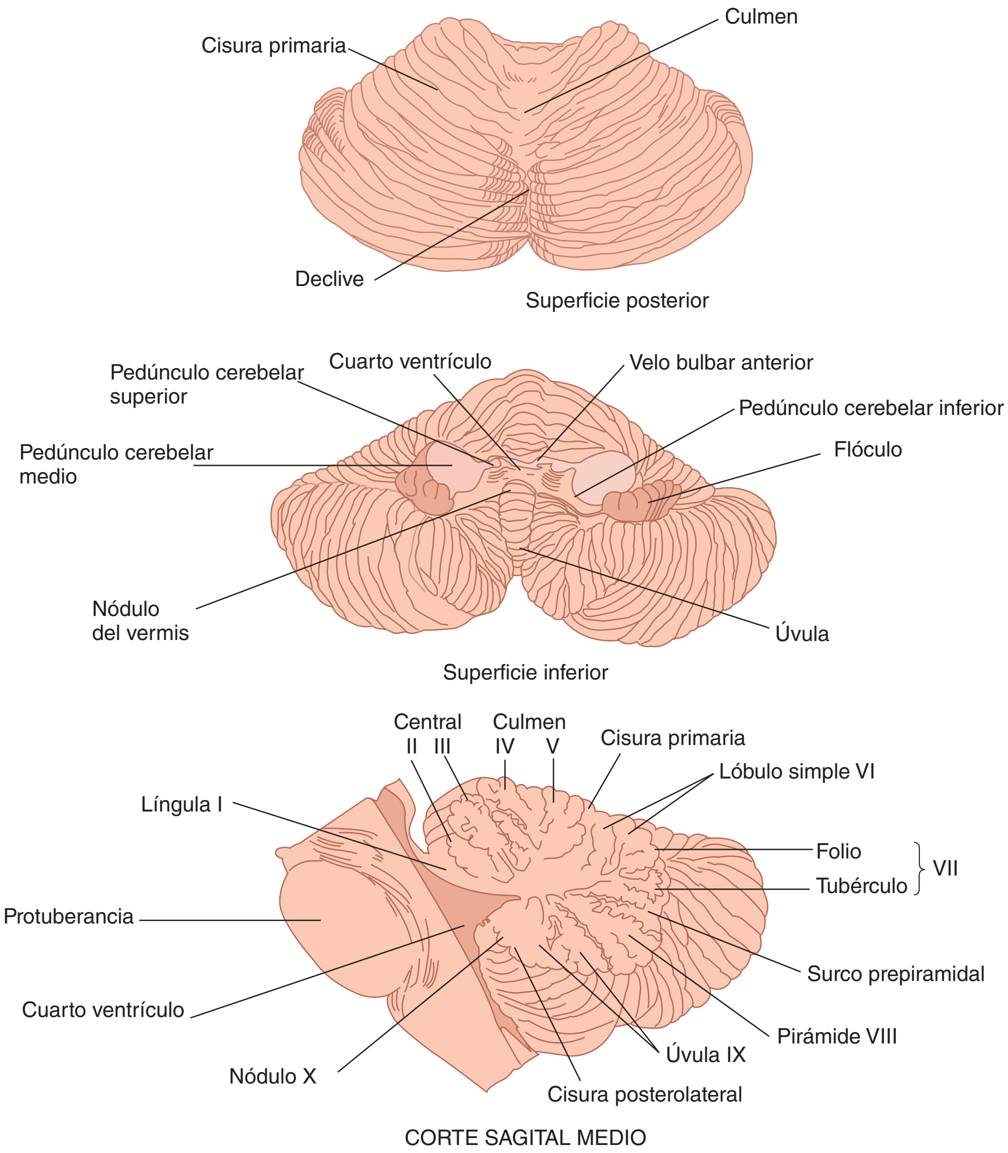

Cisura primaria
Culmen
Declive
Superficie posterior
Pedúnculo cerebelar superior
Cuarto ventrículo
Velo bulbar anterior
Pedúnculo cerebelar inferior
Flóculo
Pedúnculo cerebelar medio
Nódulo del vermis
Úvula
Superficie inferior
Central
II III
Culmen
IV V
Cisura primaria
Lóbulo simple VI
Língula I
Folio
Tubérculo
VII
Protuberancia
Surco prepiramidal
Cuarto ventrículo
Pirámide VIII
Úvula IX
Nódulo X
Cisura posterolateral
CORTE SAGITAL MEDIO

FIGURA 16-13 **Vistas superior e inferior, y corte sagital del cerebelo humano.** Se identifican los 10 lóbulos principales por nombre y número (I-X).

del I al X, de arriba hacia abajo. Estos lóbulos se identifican por nombre y número en la figura 16-13.

ORGANIZACIÓN

El cerebelo tiene una **corteza cerebelar** externa separada por materia blanca de los **núcleos cerebelares profundos**. Sus vías aferentes principales, las fibras musgosas y ascendentes, emiten colaterales a los núcleos profundos y pasan a la corteza. Existen cuatro núcleos profundos: los núcleos **dentado**, **globoso**, **emboliforme** y **fastigial**. Los núcleos globoso y emboliforme a veces se agrupan en el **núcleo interpuesto**. La corteza cerebelar contiene cinco tipos de neuronas: células de Purkinje, granulares, "en canasta", estrelladas y de Golgi; posee tres capas (fig. 16-14): una capa molecular externa, otra de células de Purkinje que sólo tiene una célula de espesor y una capa granular interna. Las **células de Purkinje** se hallan entre las neuronas más grandes del cuerpo. Ellas poseen abundantes ramificaciones dendríticas que se extienden por toda la capa molecular. Sus axones, los cuales son la única vía de salida de la corteza cerebelar, casi siempre pasan a los núcleos profundos. La corteza cerebelar también contiene **células granulares**; éstas reciben información de las fibras musgosas e inervan las células de Purkinje. Los cuerpos de las células granulares se encuentran en la capa granular. Cada una emite un axón a la capa molecular, donde el axón se bifurca para formar una T. Las ramas de la T son rectas y recorren largas distancias. Por consiguiente, se llaman **fibras paralelas**. Los árboles dendríticos de las células de Purkinje son muy aplanados (fig. 16-14) y están orientados en ángulo recto con las fibras paralelas. Por tanto, las fibras paralelas hacen contacto sináptico con las dendritas de muchas células de Purkinje, y las ramificaciones de las fibras paralelas y dichas células forman una rejilla de proporciones muy regulares.

Los otros tres tipos de neuronas de la corteza cerebelar en realidad son interneuronas inhibidoras. Las **células "en canasta"** (fig. 16-14) se sitúan en la capa molecular. Reciben señales de las fibras paralelas y cada una se proyecta a muchas células de Purkinje (fig. 16-15). Sus axones forman una canasta alrededor del cuerpo celular y el montecillo axónico de cada célula de Purkinje a la que inervan. Las **células estrelladas** son similares a

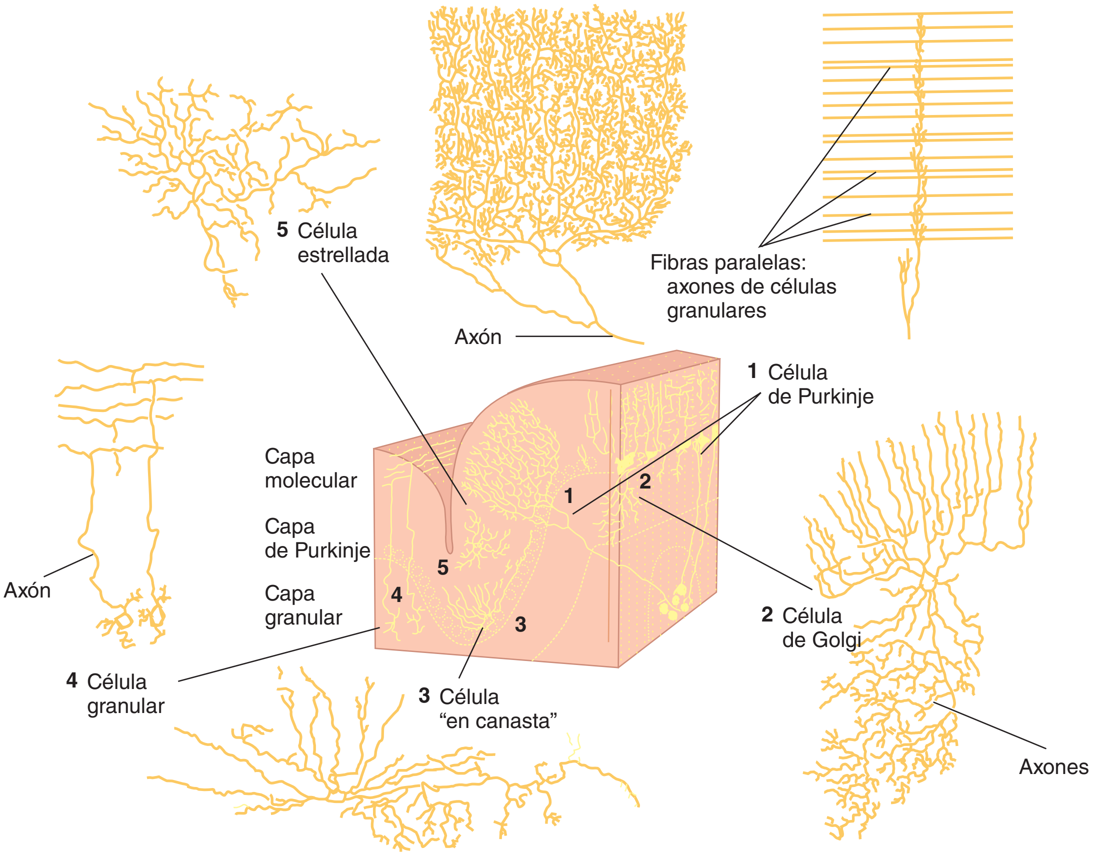

5 Célula estrellada
Axón
Fibras paralelas: axones de células granulares
1 Célula de Purkinje
Capa molecular
Capa de Purkinje
Capa granular
1
2
5
4
3
Axón
2 Célula de Golgi
4 Célula granular
3 Célula "en canasta"
Axones

FIGURA 16-14 **Ubicación y estructura de cinco tipos neuronales en la corteza cerebelar.** Los dibujos se basan en preparaciones con tinción de Golgi. Las células de Purkinje (1) tienen prolongaciones alineadas en un plano; sus axones son la única vía de salida del cerebelo. Los axones de las células granulares (4) atraviesan y establecen conexiones con las prolongaciones de las células de Purkinje en la capa molecular. Las células de Golgi (2), "en canasta" (3) y estrelladas (5) tienen posiciones, formas, patrones de ramificación y conexiones sinápticas característicos. (Reproducida con autorización a partir de Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR: *From Neuron to Brain*, 2nd ed. Sinauer, 1984.)

las células "en canasta", pero se encuentran en un plano más superficial. Las **células de Golgi** se ubican en la capa granular (fig. 16-14). Las dendritas de éstas, las cuales se proyectan a la capa molecular, reciben información de las fibras paralelas (fig. 16-15). Los cuerpos celulares reciben información mediante las colaterales de las fibras musgosas entrantes y las células de Purkinje. Los axones de las células de Golgi se proyectan a las dendritas de las células granulares.

Las dos vías de entrada principales a la corteza cerebelar son las **fibras ascendentes** y las **fibras musgosas**. Ambas son excitadoras (fig. 16-15). Las fibras ascendentes provienen de una sola fuente, los núcleos olivares inferiores. Cada una se proyecta a las dendritas primarias de una célula de Purkinje, alrededor de la cual se enreda como una planta trepadora. La información propioceptiva hacia los núcleos olivares inferiores proviene de todo el cuerpo. Por otro lado, las fibras musgosas proporcionan información propioceptiva directa de todas partes del cuerpo más los datos de la corteza cerebral a través de los núcleos pontinos hacia la corteza cerebelar. Tales fibras terminan en las dendritas de las células granulares en agrupaciones sinápticas complejas llamadas **glomérulos**. Éstos también contienen las terminaciones inhibidoras de las células de Golgi mencionadas antes.

Por tanto, los circuitos fundamentales de la corteza cerebelar son relativamente sencillos (fig. 16-15). Las señales de las fibras ascendentes ejercen un intenso efecto excitador en células de Purkinje individuales, mientras las señales de las fibras musgosas

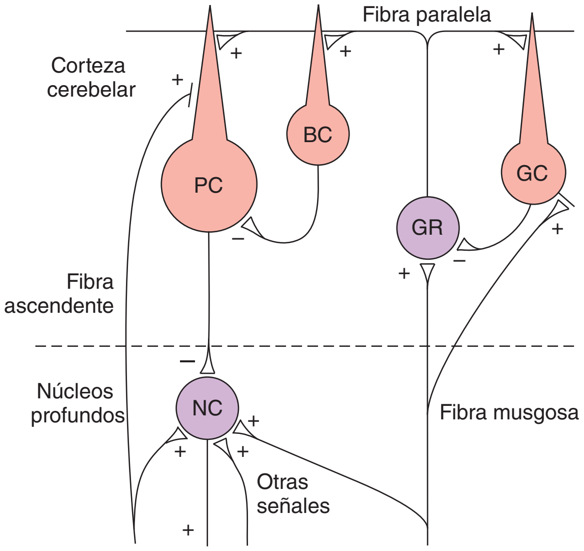

Fibra paralela
Corteza cerebelar
+
+
+
+
BC
PC
GC
GR
–
–
+
+
Fibra ascendente
–
Núcleos profundos
NC
+
+
+
Otras señales
+
Fibra musgosa

FIGURA 16-15 **Diagrama de conexiones neurales en el cerebelo.** Los signos más (+) y menos (–) indican si las terminaciones son excitadoras o inhibidoras. BC, célula "en canasta"; GC, célula de Golgi; GR, célula granular; NC, célula en el núcleo profundo; PC, célula de Purkinje. Nótese que las células de Purkinje y "en canasta" son inhibidoras. Las conexiones de las células estrelladas, las cuales no se muestran, son similares a las de las células "en canasta", salvo que la mayoría termina en las dendritas de las células de Purkinje.

CUADRO 16-2 Función de los principales sistemas aferentes al cerebelo[a]

Haces aferentes	Transmite
Vestibulocerebelar	Impulsos vestibulares de los laberintos, directos y a través de los núcleos vestibulares
Espinocerebelar dorsal	Impulsos propioceptivos y exteroceptivos del cuerpo
Espinocerebelar ventral	Impulsos propioceptivos y exteroceptivos del cuerpo
Cuneocerebelar	Impulsos propioceptivos, sobre todo de cabeza y cuello
Tectocerebelar	Impulsos auditivos y visuales a través de los colículos inferior y superior
Pontocerebelar	Impulsos de la corteza motora y otras partes de la corteza a través de los núcleos pontinos
Olivocerebelar	Información propioceptiva de todo el organismo a través del relevo en la oliva inferior

[a] La vía olivocerebelar se proyecta en la corteza cerebelar mediante las fibras ascendentes; el resto de las partes mencionadas se proyecta a través de las fibras musgosas. Varias vías más transmiten impulsos de los núcleos en el tallo encefálico a la corteza cerebelar y a los núcleos profundos, incluidas las señales serotoninérgicas de los núcleos del rafe a las capas granular y molecular, y la señal noradrenérgica del *locus ceruleus* a las tres capas.

ejercen un débil efecto excitador en muchas células de Purkinje a través de las células granulares. Las células “en canasta” y estrelladas también se excitan mediante las células granulares y, a través de las fibras paralelas, sus señales inhiben la descarga de la célula de Purkinje (inhibición anterógrada). Las células de Golgi se estimulan por medio de señales de las colaterales de las fibras musgosas, las colaterales de las células de Purkinje y las fibras paralelas, e inhiben la transmisión de las fibras musgosas a las células granulares. El transmisor secretado por las células estrelladas, “en canasta”, de Golgi y Purkinje es el ácido aminobutírico γ (GABA); en cambio, las células granulares secretan glutamato. El ácido aminobutírico γ actúa a través de los receptores $GABA_A$, pero las combinaciones de subunidades de estos receptores varían de un tipo celular a otro. La célula granular es única en cuanto a que parece ser el único tipo de neurona del sistema nervioso central que posee un receptor ácido aminobutírico γ A con la subunidad $\alpha 6$.

Las señales de las células de Purkinje son inhibidoras para los núcleos cerebelares profundos. Como se indicó antes, estos núcleos también reciben señales excitadoras a través de colaterales de las fibras musgosas y ascendentes. Dada su señal inhibidora para la célula de Purkinje, es interesante que la señal de los núcleos cerebelares profundos al tallo encefálico y al tálamo siempre sea excitadora. Por tanto, casi todos los circuitos cerebelares parecen encargarse sólo de regular o programar las señales excitadoras de los núcleos cerebelares profundos al tallo encefálico y al tálamo. En el cuadro 16-2, se resumen los sistemas aferentes primarios que convergen para formar las vías de fibras musgosas o fibras ascendentes hacia el cerebelo.

DIVISIONES FUNCIONALES

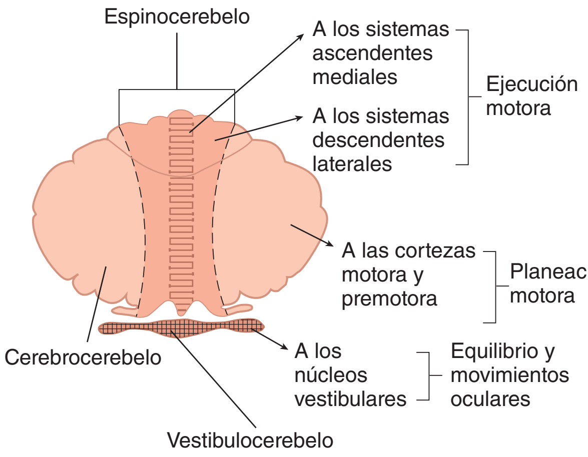

Espinocerebelo
A los sistemas ascendentes mediales
A los sistemas descendentes laterales
Ejecución motora
A las cortezas motora y premotora
Planeación motora
Cerebrocerebelo
A los núcleos vestibulares
Equilibrio y movimientos oculares
Vestibulocerebelo

FIGURA 16-16 Divisiones funcionales del cerebelo. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Desde el punto de vista funcional, el cerebelo se divide en tres partes (fig. 16-16). El nódulo en el vermis y el flóculo acompañante en el hemisferio de cada lado forman el **vestibulocerebelo** (o **lóbulo floculonodular**). Este lóbulo, que desde el punto de vista filogenético es la parte más antigua del cerebelo, tiene conexiones vestibulares y se encarga del equilibrio y los movimientos oculares. El resto del vermis y las porciones mediales adyacentes de los hemisferios forman el **espinocerebelo**, la región que recibe información propioceptiva del cuerpo, además de una copia del “plan motor” de la corteza motora. Al comparar el plan con el desempeño, afina y coordina los movimientos en proceso. El vermis proyecta al área del tallo encefálico concerniente al control de los músculos axiales y proximales de las extremidades (vías mediales del tallo encefálico), mientras que los hemisferios proyectan las áreas del tallo encefálico encargadas del control de los músculos distales de las extremidades (vías laterales del tallo encefálico). Las áreas laterales de los hemisferios cerebrales se llaman **cerebrocerebelo**. Son la región más nueva, desde el punto de vista filogenético, alcanzan su desarrollo máximo en los seres humanos. Interactúan con la corteza motora en la planeación y la programación de movimientos.

La mayoría de las señales pasa de manera directa al tallo encefálico, pero el resto de la corteza cerebelar tiene proyecciones a los núcleos profundos, los cuales a su vez se proyectan al tallo encefálico. Los núcleos profundos proporcionan las únicas señales para el espinocerebelo y el cerebrocerebelo. La parte medial del espinocerebelo se proyecta a los núcleos fastigiales y de ahí al tallo encefálico. Las porciones hemisféricas adyacentes del espinocerebelo envían fibras a los núcleos emboliforme y globoso, y de allí al tallo encefálico. El cerebrocerebelo se proyecta al núcleo dentado y de allí, de manera directa o indirecta, al núcleo ventrolateral del tálamo.

MECANISMOS

Aunque las funciones del lóbulo floculonodular, del espinocerebelo y el cerebrocerebelo están relativamente claras y los circuitos cerebelares son sencillos, todavía se desconocen las formas exactas en que sus distintas partes realizan sus funciones. La relación de los fenómenos eléctricos en el cerebelo con su función en el control motor es otro problema interesante. La corteza cerebelar posee un ritmo eléctrico básico de 200 μV, a 150

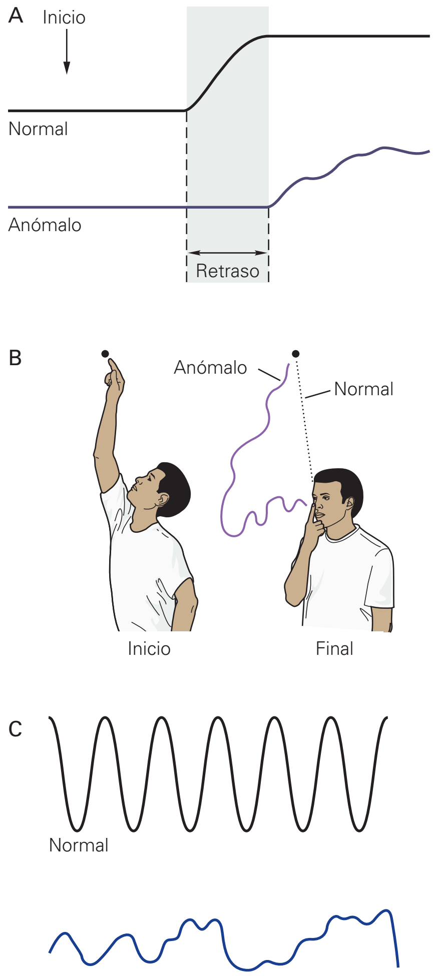


FIGURA 16-17 Anomalías típicas relacionadas con la enfermedad cerebelar. A) La lesión en el hemisferio cerebelar derecho retrasa el inicio del movimiento. Se pide al paciente que empuñe ambas manos al mismo tiempo; la mano derecha se cierra después de la izquierda (se muestra en los registros de un bulbo transductor de presión que oprime el paciente). **B)** Dismetría y la descomposición del movimiento de un sujeto que mueve su brazo de una posición elevada a su nariz. El temblor aumenta conforme se aproxima a la nariz. **C)** la disdiadococinesia se observa en el trazo de posición anormal de la mano y el antebrazo cuando un sujeto con trastorno cerebelar realiza pronación y supinación alternadas del antebrazo, mientras flexiona y extiende el codo a la mayor velocidad posible. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

a 300/s y, superpuesto a éste, un componente de 1 000 a 2 000/s de menor amplitud. Por tanto, la frecuencia del ritmo básico es más de 10 veces mayor comparada con la del ritmo α cortical cerebral registrado de modo similar. Por lo general, los estímulos entrantes alteran la amplitud del ritmo cerebelar como una señal de radiodifusión que modula una frecuencia transportadora en la transmisión de radio. Sin embargo, se desconoce la importancia de estos fenómenos eléctricos en términos de la función cerebelar.

ENFERMEDAD CEREBELAR

El daño cerebelar produce varias anomalías características que incluyen **hipotonía**, **ataxia** y **temblor de intención**. En la figura 16-17, se ilustran algunas de estas alteraciones. La mayoría de ellas es aparente durante el movimiento. La ataxia marcada se caracteriza por la falta de coordinación debida a errores en la velocidad, la amplitud, la fuerza y la dirección del movimiento. Los movimientos voluntarios también son muy anómalos. Por ejemplo, en el intento por tocar un objeto con un dedo, éste se pasa a uno u otro lado. Esta **dismetría**, la cual también se llama **enfoque pasado**, pronto da origen a una acción correctiva, pero la corrección se excede al otro lado. Por consiguiente, el dedo oscila atrás y adelante. Esta oscilación es el **temblor de intención** de la enfermedad cerebelar. Otra característica de esta última es la incapacidad para “aplicar los frenos”, o sea, para detener pronto el movimiento. Por ejemplo, en situaciones normales la flexión del antebrazo contra una resistencia se corrige pronto cuando la fuerza de resistencia desaparece de improviso. El paciente con enfermedad cerebelar no puede detener el movimiento de la extremidad y el antebrazo vuela hacia atrás en un arco amplio. Tal respuesta alterada se conoce como **fenómeno de rebote** y puede detectarse un daño similar en otras actividades motoras. Ésta es una de las razones importantes por las que esos pacientes presentan **disdiadococinesia**, la incapacidad para realizar movimientos opuestos alternados rápidos, como pronación y supinación repetidas de las manos. Por último, los pacientes con enfermedad cerebelar manifiestan dificultad para llevar a cabo acciones que implican el movimiento simultáneo en más de una articulación. Separan estos movimientos y los efectúan uno a la vez, lo cual se conoce como **descomposición del movimiento**.

Otros signos de deficiencia cerebelar en seres humanos constituyen ejemplos adicionales de la importancia del cerebelo en el control del movimiento. La ataxia no sólo se manifiesta en la marcha de base amplia, inestable, “de ebrio”, de los pacientes; igual lo hace en los trastornos de los movimientos diestros implicados en la generación del habla; por ello se produce el **habla entrecortada**.

Las anomalías motoras relacionadas con el daño cerebelar varían según la región afectada. Las disfunciones mayores, vistas después de un daño en el vestibulocerebelo, corresponden a la ataxia, el desequilibrio y el nistagmo. La lesión en el vermis y el núcleo fastigial (parte del espinocerebelo) causa trastornos en el control de los músculos axiales y del tronco al intentar las posturas contra gravedad, además de habla entrecortada. La degeneración de esta parte del cerebelo puede ser resultado de la deficiencia de tiamina en sujetos alcohólicos y desnutridos. La principal disfunción después del daño en el cerebrocerebelo es el retraso para iniciar los movimientos, así como la descomposición de éstos.

CEREBELO Y APRENDIZAJE

El cerebelo participa en los ajustes del aprendizaje que facilitan la coordinación cuando se realiza una tarea determinada una y otra vez. Conforme se aprende la tarea motora, la actividad en el cerebro cambia de las áreas prefrontales a la corteza parietal y motora, así como al cerebelo. La base del aprendizaje en el cerebelo tal vez sea la información a través de los núcleos olivares. Vale la pena señalar que cada célula de Purkinje recibe señales de 250 000 a 1 millón de fibras musgosas, pero cada una posee sólo una fibra ascendente de la oliva inferior y esta fibra establece 2 000 a 3 000 sinapsis en la célula de Purkinje. La activación de la fibra ascendente genera una espiga grande y compleja en la célula de Purkinje y, de alguna manera, esta espiga produce una modificación duradera del patrón de señales de las fibras musgosas hacia esa célula de Purkinje particular. La actividad de la fibra ascendente aumenta cuando se aprende un nuevo movimiento, y las lesiones selectivas en el complejo olivar suprimen la habilidad para propiciar ajustes a largo plazo en algunas respuestas motoras.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El haz corticoespinal ventral y las vías descendentes del tallo encefálico (haces tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) regulan los músculos proximales y la postura. Los haces corticoespinales y rubroespinales laterales controlan los músculos distales de las extremidades y los movimientos voluntarios diestros.
- Después de una sección de médula espinal hay un periodo de choque espinal, durante el cual todas las respuestas reflejas espinales se hallan muy deprimidas.
- La rigidez por descerebración causa hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades; en realidad es espasticidad originada por facilitación del reflejo de estiramiento miotático. La postura o la rigidez por decorticación se debe a flexión de las extremidades superiores en los codos e hiperactividad extensora en los miembros inferiores.
- Los ganglios basales incluyen núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. Las conexiones entre las partes de los ganglios basales comprenden una proyección dopaminérgica nigroestriada desde la sustancia negra al núcleo estriado y una proyección gabaérgica de éste a la sustancia negra.
- La enfermedad de Parkinson se debe a degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas y se caracteriza por acinesia, bradicinesia, rigidez en “rueda dentada” y temblor en reposo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos coreiformes causados por la pérdida de la vía gabaérgica al globo pálido.
- La corteza cerebelar contiene cinco tipos de neuronas: células de Purkinje, granulares, “en canasta”, estrelladas y de Golgi. Las dos principales vías hacia la corteza cerebelar son las fibras ascendentes y las fibras musgosas. Las células de Purkinje constituyen la única señal de salida de la corteza cerebelar y casi siempre se proyectan a los núcleos profundos.
- El daño en el cerebelo origina varias anomalías características que incluyen hipotonía, ataxia y temblor de intención.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Una función primaria de los ganglios basales es
   A) integración sensitiva
   B) memoria a corto plazo
   C) planeación del movimiento voluntario
   D) control neuroendocrino
   E) sueño de ondas lentas

2. El efecto terapéutico de L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson al final se desvanece porque
   A) se desarrollan anticuerpos contra los receptores para dopamina
   B) las vías inhibidoras crecen hacia los ganglios basales desde el lóbulo frontal
   C) existe un aumento en la sinucleína α circulante
   D) se interrumpe la acción normal del factor de crecimiento nervioso
   E) continúa la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra

3. El aumento de la actividad neural antes de un movimiento voluntario diestro se ve *primero* en
   A) las neuronas motoras espinales
   B) la corteza motora precentral
   C) mesencéfalo
   D) cerebelo
   E) áreas corticales de asociación

4. Después de caer por una escalera, se encuentra que una mujer joven presenta pérdida parcial del movimiento voluntario del lado derecho del cuerpo y reducción de la sensibilidad al dolor y la temperatura del lado izquierdo debajo de la región torácica media. Es probable que ella tenga una lesión
   A) que corta la mitad izquierda de la médula espinal en la región lumbar
   B) que secciona la mitad izquierda de la médula espinal en la región torácica superior
   C) que corta las vías sensitivas y motoras del lado derecho de la protuberancia
   D) que secciona la mitad derecha de la médula espinal en la región torácica superior
   E) que corta la mitad dorsal de la médula espinal en la región torácica superior

5. Los pacientes con sección medular a menudo tienen equilibrio negativo del nitrógeno porque
   A) generan hipercalciemia y esto causa disolución de la proteína ósea
   B) están paralizados por debajo del nivel de la sección
   C) carecen de la información aferente que mantiene normalmente la secreción de hormona del crecimiento
   D) tienen dificultad para orinar, lo cual hace que el nitrógeno se acumule en la orina de la vejiga
   E) su respuesta de corticotropina al estrés es reducida

6. ¿Cuál de las siguientes enfermedades *no* se conoce como resultado de la expresión excesiva de una repetición de trinucleótido?
   A) enfermedad de Alzheimer
   B) síndrome de X frágil
   C) ataxia espinocerebelar tipo 3
   D) enfermedad de Huntington
   E) ataxia de Friedreich

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Alexi T, et al: Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson’s and Huntington’s diseases. Prog Neurbiol 2000;60:409.

De Zeeuw CI, Strata P, Voogd J: *The Cerebellum: From Structure to Control*. Elsevier, 1997.

Ditunno JF Jr, Formal CF: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 1994; 330:550.

Graybiel AM, Delong MR, Kitai ST: *The Basal Ganglia VI*. Springer, 2003.

Haines DE (editor): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.

He SQ, Dum RP, Strick PL: Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: Motor areas on the lateral surface of the hemisphere. J Neurosci 1993; 13: 952.

Holstege G, Kuypers HGJM: The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labeled amino acid tracing study. Prog Brain Res 1982;57:145.

Jueptner M, Weiller C: A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. Brain 1998;121:1437.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Lemon RN: Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci 2008;31:195.

Manto MU, Pandolfo M: *The Cerebellum and its Disorders*. Cambridge University Press, 2001.

McDonald JW, et al: Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nature Med 1999;5:1410.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG: *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 4th ed. Sinauer, 2001.

Nudo RJ: Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke 2007;38:840.

Ramer LM, Ramer MS, Steeves JD: Setting the stage for functional repair of spinal cord injuries: a cast of thousands. Spinal Cord 2005;43:134.

CAPÍTULO

17

Sistema nervioso autónomo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir el sitio del pericarion y la trayectoria de los axones de neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares.
- Describir el sitio y las trayectorias de las neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares.
- Señalar los neurotransmisores liberados por neuronas autónomas preganglionares, simpáticas posganglionares, parasimpáticas posganglionares y de la médula suprarrenal.
- Definir las funciones del sistema nervioso autónomo.
- Enumerar los mecanismos que utilizan los fármacos para aumentar o disminuir la actividad de los componentes del sistema nervioso autónomo.
- Describir la localización de las neuronas que envían impulsos a las neuronas preganglionares simpáticas.
- Señalar las partes que componen el sistema nervioso entérico y sus funciones.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la parte del sistema nervioso encargada de la homeostasis. Salvo el músculo estriado, que recibe fibras del sistema nervioso somatomotor, la inervación de los demás órganos proviene del SNA. Las terminaciones están en el músculo liso (como el de los vasos sanguíneos, la pared intestinal y la vejiga), músculo cardiaco y glándulas (como las sudoríparas y las salivales). Aunque es posible la supervivencia sin SNA, la capacidad para adaptarse a los elementos estresantes del ambiente y otros factores adversos estaría seriamente comprometida (recuadro clínico 17-1). El SNA tiene dos grandes divisiones: la **simpática** y la **parasimpática**. Como describiremos, algunos órganos efectores reciben fibras de las dos divisiones, y otros son controlados en una de ellas. Además, el SNA incluye el **sistema nervioso entérico**, en las vías gastrointestinales. La definición clásica del SNA incluye a las neuronas preganglionares y posganglionares en las divisiones simpática y parasimpática; ello equivaldría a definir el sistema nervioso somatomotor en términos de neuronas motoras craneales y raquídeas. Una definición actual del SNA toma en consideración las vías descendentes que provienen de algunas regiones del prosencéfalo y del tallo encefálico, que regulan el nivel de actividad en los nervios simpáticos y parasimpáticos. Lo anterior es igual al recurso de incluir las vías descendentes y ascendentes que influyen en la actividad de las neuronas motoras somáticas, como elementos del sistema nervioso somatomotor.

RECUADRO CLÍNICO 17-1

Atrofia multiorgánica y síndrome de Shy-Drager

La **atrofia multiorgánica** (**MSA**) es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la insuficiencia autónoma causada por la pérdida de neuronas preganglionares autónomas de la médula espinal y el tallo encefálico. Al desaparecer el sistema nervioso autónomo, surge dificultad para regular la temperatura corporal, equilibrar líquidos y electrólitos y controlar la tensión arterial. Además de las anormalidades mencionadas, el cuadro inicial incluye déficit cerebeloso, de ganglios basales, del locus cerúleo (*locus coeruleus*), del núcleo olivar inferior y de la vía piramidal. Se le ha definido como una "enfermedad esporádica, progresiva del adulto, caracterizada por disfunción autónoma, parkinsonismo, y ataxia cerebelosa, en combinaciones diversas". El **síndrome de Shy-Drager** es un subtipo de la MSA en el cual predomina la insuficiencia del sistema autónomo. La característica histopatológica de la MSA es la presencia de inclusiones citoplásmicas y nucleares en los oligodendrocitos y en las neuronas de las áreas motoras centrales y autónomas. También se agotan los marcadores monoaminérgicos, colinérgicos y peptidérgicos en varias regiones cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo. En sujetos con MSA son normales los niveles basales de actividad simpática y las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, pero no aumentan en respuesta a la bipedestación u otros estímulos, y provoca **hipotensión ortostática** grave. Además de la disminución tensional, la hipotensión mencionada ocasiona mareos, diplopía e incluso lipotimia. La MSA también se acompaña de disfunción parasimpática que incluye alteraciones de la vejiga y de los órganos sexuales. El cuadro de atrofia se diagnostica más a menudo en personas de 50 a 70 años de edad y afecta en mayor grado a los varones que a las mujeres. El primer signo de la enfermedad suele ser la disfunción eréctil. También surgen anormalidades en los reflejos barorreceptores y en los mecanismos del control respiratorio. Las anormalidades de tipo autónomo suelen ser las primeras en aparecer, pero 75% de los sujetos con MSA también presentan perturbaciones de la función motora.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DEL FLUJO AUTÓNOMO

CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la figura 17-1 se comparan algunas características fundamentales de la inervación de músculo estriado y del músculo liso, miocardio y glándulas. Como señalamos en capítulos anteriores, la motoneurona α es la vía final común que une al sistema nervioso central (SNC) con los músculos estriados. De manera similar, las neuronas simpáticas y parasimpáticas desempeñan la misma función, del SNC a vísceras efectoras. Sin embargo, a diferencia del sistema nervioso somatomotor, los segmentos motores periféricos del SNA están compuestos de dos neuronas: **preganglionares** y **posganglionares**. Los peri-

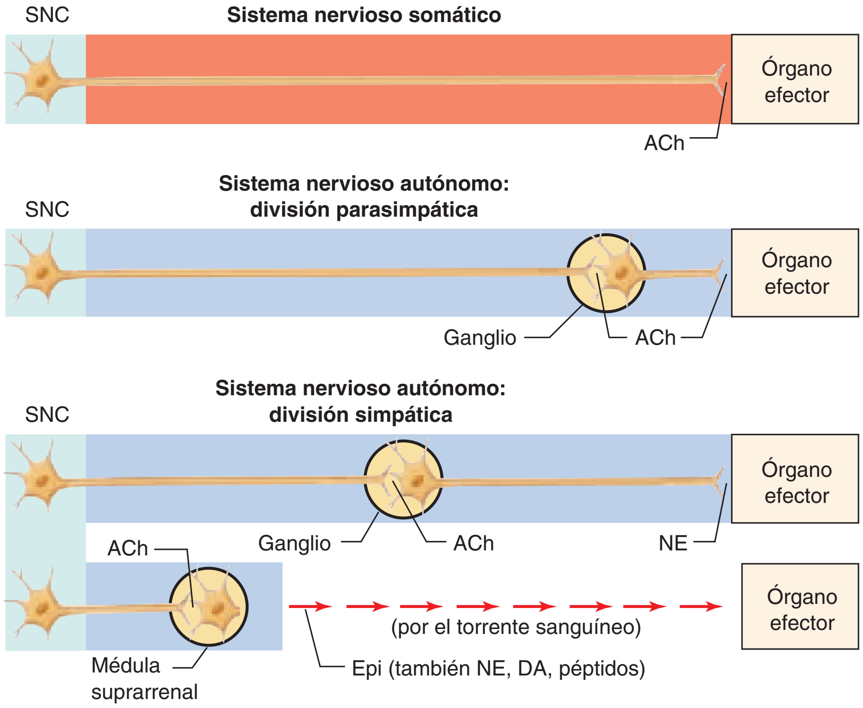

SNC
Sistema nervioso somático
Órgano efector
ACh
SNC
Sistema nervioso autónomo: división parasimpática
Órgano efector
Ganglio
ACh
SNC
Sistema nervioso autónomo: división simpática
Órgano efector
ACh
Ganglio
ACh
NE
Órgano efector
(por el torrente sanguíneo)
Médula suprarrenal
Epi (también NE, DA, péptidos)

FIGURA 17-1 **Comparación de la organización periférica de los transmisores liberados por el sistema nervioso (NS) somatomotor y autónomo.** ACh Acetilcolina; DA, dopamina; NE, noradrenalina; Epi, adrenalina. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT; *Vander's Human Physiology*, McGraw-Hill, 2008.)

carion de las neuronas preganglionares están en la columna intermediolateral (IML) de la médula espinal y en núcleos motores de algunos pares craneales. A diferencia de las motoneuronas α de calibre grueso y conducción rápida, los axones preganglionares corresponden a fibras B de diámetro pequeño, mielínicas y de conducción relativamente lenta. En promedio, un axón preganglionar se distribuye en ocho o nueve neuronas posganglionares, y de esta forma se propagan los impulsos autónomos de salida. Los axones de las neuronas posganglionares en gran parte son fibras C amielínicas y terminan en las vísceras efectoras.

DIVISIÓN SIMPÁTICA

A diferencia de las motoneuronas α, que están en todos los segmentos medulares, las neuronas simpáticas preganglionares están en la columna intermediolateral solamente de los segmentos primero torácico a tercero o cuarto lumbares; ésta es la razón por la cual algunas veces se ha llamado al sistema nervioso simpático, la división toracolumbar del SNA. Los axones de las neuronas simpáticas preganglionares salen de la médula espinal en el mismo nivel en que están situados sus pericarion y salen a través de la raíz ventral junto con los axones de las motoneuronas α y γ (fig. 17-2). En ese punto se separan de la raíz ventral por medio de **ramos comunicantes blancos** y se proyectan al **ganglio simpático paravertebral**, en donde terminan algunos sobre el pericarion de las neuronas posganglionares. Los ganglios paravertebrales están situados junto a los segmentos espinales torácico y lumbar superior; además, se han identificado algunos ganglios adyacentes a los segmentos medulares cervical y sacro. Estos ganglios forman la **cadena simpática** a ambos lados. Los ganglios están conectados entre sí por los axones de neuronas preganglionares que cursan en sentido cefálico o caudal y terminan en neuronas posganglionares distantes. La disposición comentada se observa en las figuras 17-2 y 17-3.

Algunas neuronas preganglionares pasan a través de la cadena ganglionar paravertebral y terminan en neuronas posganglionares situadas en **ganglios prevertebrales** (o **colaterales**) cerca de las vísceras, incluidos los ganglios celiaco, y mesentéricos superior e inferior (figura 17-3). También hay neuronas preganglionares cuyos axones terminan directamente en el órgano efector, la glándula suprarrenal.

Los axones de algunas de las neuronas posganglionares salen de las cadenas ganglionares y entran de nuevo en los nervios raquídeos por medio de los **ramos comunicantes grises** y se distribuyen en los efectores autónomos en las zonas inervadas

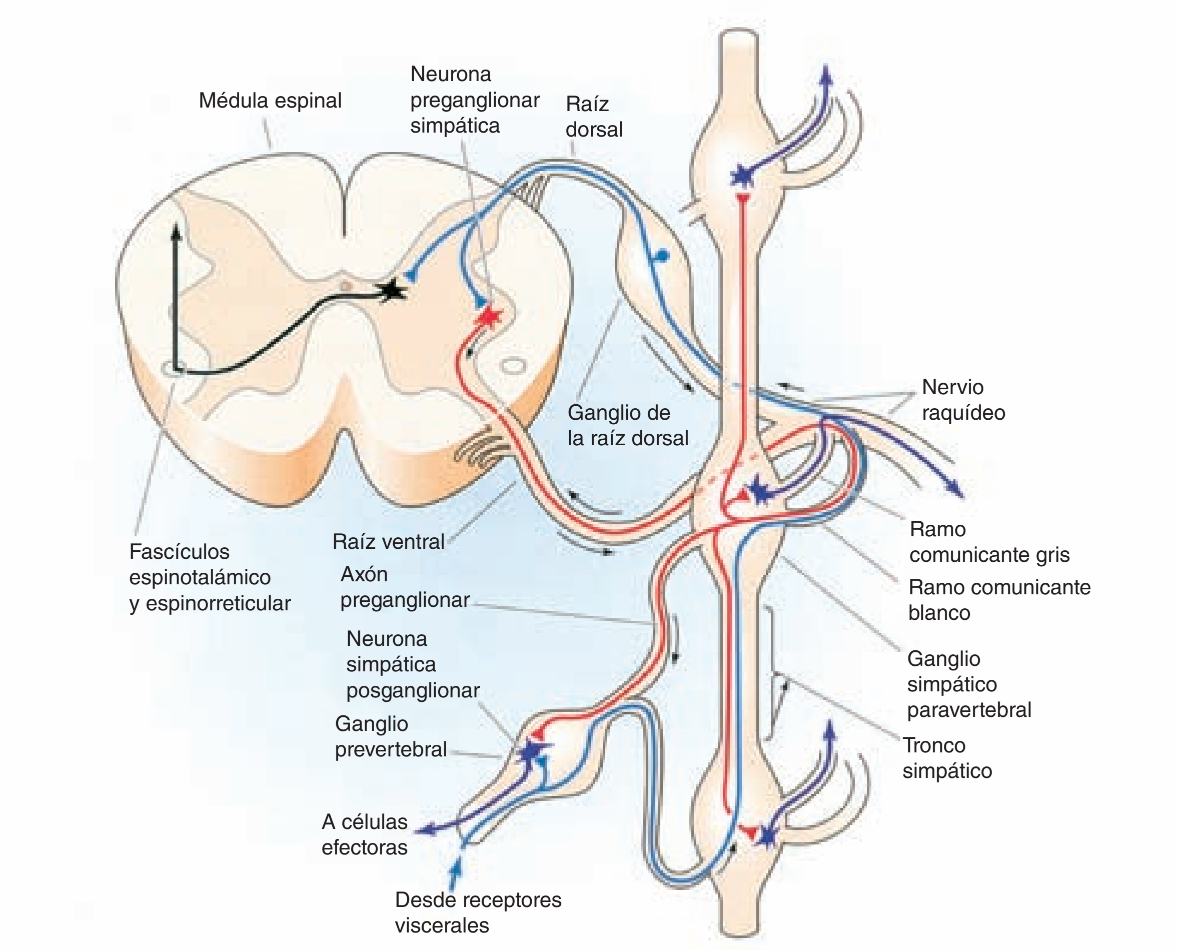

Médula espinal
Neurona preganglionar simpática
Raíz dorsal
Nervio raquídeo
Ganglio de la raíz dorsal
Ramo comunicante gris
Ramo comunicante blanco
Ganglio simpático paravertebral
Tronco simpático
Fascículos espinotalámico y espinorreticular
Raíz ventral
Axón preganglionar
Neurona simpática posganglionar
Ganglio prevertebral
A células efectoras
Desde receptores viscerales

FIGURA 17-2 **Proyección de las fibras simpáticas preganglionares y posganglionares.** Los esquemas indican los ganglios torácicos medulares, paravertebrales y prevertebrales. Las neuronas preganglionares están señaladas en rojo; las posganglionares en azul oscuro; las vías sensitivas aferentes, en azul y las interneuronas en negro. (Con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

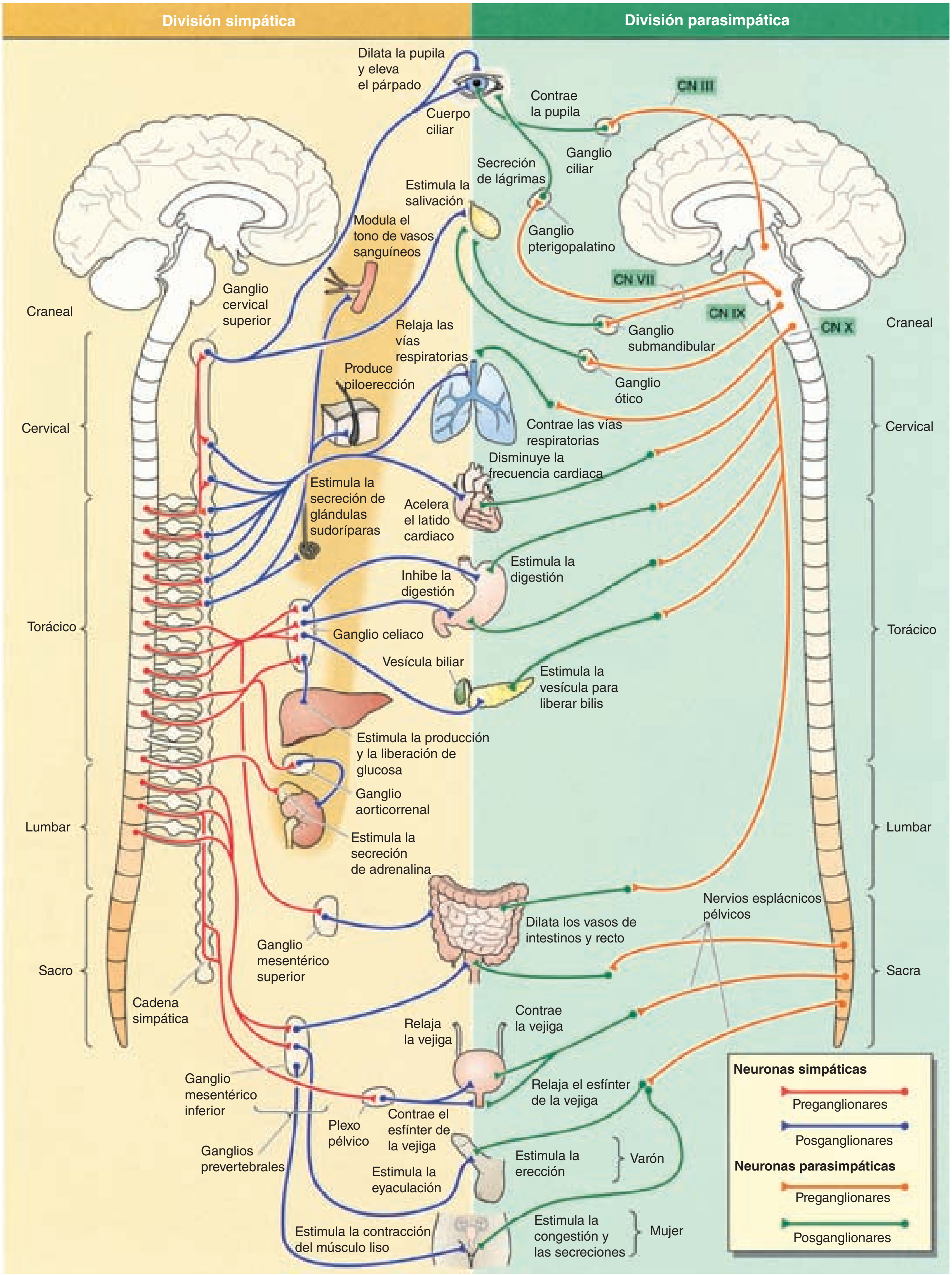

División simpática
División parasimpática
Dilata la pupila y eleva el párpado
Cuerpo ciliar
Contrae la pupila
CN III
Ganglio ciliar
Secreción de lágrimas
Estimula la salivación
Modula el tono de vasos sanguíneos
Ganglio pterigopalatino
CN VII
Ganglio cervical superior
Craneal
CN IX
CN X
Craneal
Ganglio submandibular
Relaja las vías respiratorias
Produce piloerección
Ganglio ótico
Cervical
Contrae las vías respiratorias
Cervical
Disminuye la frecuencia cardiaca
Estimula la secreción de glándulas sudoríparas
Acelera el latido cardiaco
Estimula la digestión
Inhibe la digestión
Torácico
Ganglio celiaco
Torácico
Vesícula biliar
Estimula la vesícula para liberar bilis
Estimula la producción y la liberación de glucosa
Ganglio aorticorrenal
Lumbar
Lumbar
Estimula la secreción de adrenalina
Nervios esplácnicos pélvicos
Dilata los vasos de intestinos y recto
Ganglio mesentérico superior
Sacro
Sacra
Cadena simpática
Contrae la vejiga
Relaja la vejiga
Relaja el esfínter de la vejiga
Ganglio mesentérico inferior
Contrae el esfínter de la vejiga
Plexo pélvico
Ganglios prevertebrales
Estimula la erección
Varón
Estimula la eyaculación
Estimula la contracción del músculo liso
Estimula la congestión y las secreciones
Mujer
Neuronas simpáticas
Preganglionares
Posganglionares
Neuronas parasimpáticas
Preganglionares
Posganglionares

FIGURA 17-3 Organización del sistema nervioso simpático (izquierda) y parasimpático (derecha). Las neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares se señalan en rojo y naranja, respectivamente; las simpáticas y parasimpáticas posganglionares, en azul y verde, respectivamente. (Con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

por dichos nervios raquídeos (figura 17-2); tales nervios simpáticos posganglionares terminan principalmente en músculo liso (como el de vasos sanguíneos, folículos pilosos y vías respiratorias), y en glándulas sudoríparas de las extremidades. Otras fibras posganglionares salen de la cadena ganglionar para entrar en la cavidad torácica y terminar en las vísceras. Las fibras posganglionares provenientes de ganglios prevertebrales también terminan en vísceras.

DIVISIÓN PARASIMPÁTICA

Algunas veces se ha llamado al sistema nervioso parasimpático la **división craneosacra** del SNA, por el sitio que ocupan sus neuronas preganglionares (fig. 17-3). Los nervios parasimpáticos inervan a vísceras de la cabeza a través de los nervios motor ocular común, facial y glosofaríngeo, y a las del tórax y mitad superior del abdomen por medio de los nervios vagos. La inervación sacra llega a vísceras pélvicas por medio de ramas del segundo, tercero y cuarto nervios raquídeos sacros. Las fibras preganglionares parasimpáticas establecen sinapsis con neuronas ganglionares concentradas dentro de las paredes de vísceras; por tal razón, las fibras posganglionares de ese tipo son muy cortas.

TRANSMISIÓN QUÍMICA EN LAS UNIONES AUTÓNOMAS

ACETILCOLINA Y NORADRENALINA

El primer dato de que existía neurotransmisión química provino de un estudio sencillo pero impresionante del control de la frecuencia cardiaca por parte del sistema nervioso parasimpático, realizado por Otto Loewi en 1920 (recuadro clínico 17-2). La transmisión en las uniones sinápticas en las neuronas pre y posganglionares y entre las neuronas posganglionares y los efectores autónomos está mediada por mecanismos químicos. Los principales transmisores que participan son la **acetilcolina** y la **noradrenalina** (figs. 17-1 y 17-4). Las neuronas colinérgicas (que liberan acetilcolina) son: (1) todas las neuronas pregan-

RECUADRO CLÍNICO 17-2

Control farmacológico de la frecuencia cardiaca

Una medida terapéutica frecuente es el uso de fármacos para controlar la frecuencia cardiaca y otros fenómenos fisiológicos. Tuvo su punto de partida en una observación de Otto Loewi en 1920 que permitió identificar a la transmisión química de los impulsos nerviosos. Constituyó la primera prueba decisiva de que los nervios cardiacos liberaban un mensajero químico que modificaba la frecuencia cardiaca. El diseño experimental fue parte de un sueño que tuvo el sábado de gloria de ese año. Al despertar escribió unas notas que no pudo descifrar al día siguiente. La noche siguiente el sueño se repitió, pero Loewi a las 3:00 horas fue a su laboratorio y realizó un experimento sencillo en el corazón de ranas. Aisló el corazón de dos ranas, uno con su inervación y el otro sin ella. Unió los dos corazones a cánulas llenas con solución de cloruro sódico compuesta (Ringer). Estimuló el nervio vago del primer corazón y después transfirió la solución de Ringer de ese corazón al que no tenía inervación. La frecuencia de las contracciones disminuyó como si se hubiera estimulado su propio nervio vago. Loewi también demostró que cuando se estimuló el nervio simpático del primer corazón y pasó al segundo el líquido que lo bañaba, se aceleró la frecuencia de contracciones del corazón "donante", como si se hubiesen estimulado sus fibras simpáticas. Los resultados mencionados comprobaron que las terminaciones nerviosas liberan sustancias que originan las conocidas modificaciones de la función cardiaca que surgen en respuesta a la estimulación de sus fibras nerviosas. Loewi llamó *Vagusstoff* a la liberación de sustancias químicas por parte del vago. Poco después se logró la identificación química de la sustancia, que resultó ser la acetilcolina.

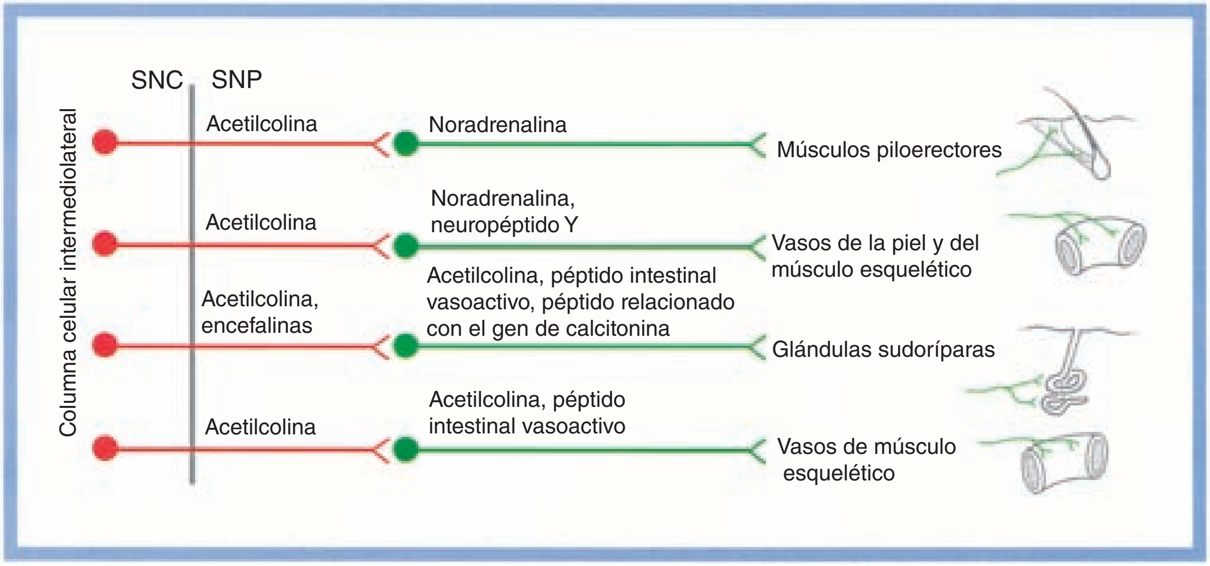

SNC
SNP
Columna celular intermediolateral
Acetilcolina
Noradrenalina
Músculos piloerectores
Acetilcolina
Noradrenalina, neuropéptido Y
Vasos de la piel y del músculo esquelético
Acetilcolina, encefalinas
Acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo, péptido relacionado con el gen de calcitonina
Glándulas sudoríparas
Acetilcolina
Acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo
Vasos de músculo esquelético

FIGURA 17-4 **Codificación química de las neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares.** SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico. (Con autorización de Haines DE (editor); *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd. ed. Elsevier, 2006.)

glionares; 2) todas las neuronas parasimpáticas posganglionares; 3) las simpáticas posganglionares que inervan las glándulas sudoríparas, y 4) las simpáticas posganglionares que terminan en los vasos sanguíneos de algunos músculos esqueléticos y que originan vasodilatación cuando se les estimula (nervios simpáticos vasodilatadores). El resto de las neuronas simpáticas posganglionares es noradrenérgico (liberan noradrenalina). La médula suprarrenal es esencialmente un ganglio simpático en el cual las células posganglionares han perdido sus axones y secretan noradrenalina y adrenalina directamente al torrente sanguíneo. Las neuronas colinérgicas preganglionares que llegan a tales células, en consecuencia, se transforman en la inervación secretomotora de dicha glándula.

La transmisión de los ganglios autónomos es mediada predominantemente por los receptores colinérgicos nicotínicos N_2 que son bloqueados por el hexametonio; lo anterior difiere de lo observado en los receptores colinérgicos nicotínicos N_1, en la unión neuromuscular, los cuales son bloqueados por D-tubocurarina. La liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares actúa en receptores muscarínicos, que son bloqueados por la atropina. La liberación de noradrenalina desde las fibras simpáticas posganglionares actúa en los adrenorreceptores α_1, β_1, o β_2 según el órgano efector. El cuadro 17-1 incluye los tipos de receptores en diversas uniones en el sistema nervioso autónomo.

Además de estos “neurotransmisores clásicos”, algunas fibras del sistema autónomo también liberan neuropéptidos. La figura 17-4 incluye algunos ejemplos de fibras simpáticas posganglionares. Las pequeñas vesículas granuladas en las neuronas noradrenérgicas posganglionares contienen ATP y noradrenalina, y las grandes vesículas granuladas, tienen neuropéptido Y. Se han obtenido datos de que la estimulación de baja frecuencia estimula la liberación de ATP, en tanto que la de alta frecuencia hace que se libere neuropéptido Y. Las vísceras contienen receptores purinérgicos, y se han acumulado pruebas de que el ATP es mediador en el sistema nervioso autónomo, junto con la noradrenalina. Sin embargo, no se ha definido su intervención exacta.

La acetilcolina por lo común no circula en la sangre, y los efectos de descargas colinérgicas localizadas por lo regular son aislados y breves, dada la elevada concentración de acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas colinérgicas. La noradrenalina se propaga más y su acción es más duradera que la de la acetilcolina. En el plasma se detectan noradrenalina, adrenalina, y dopamina. La adrenalina y parte de la dopamina provienen de la médula suprarrenal, y gran parte de la noradrenalina se difunde al torrente sanguíneo desde terminaciones nerviosas noradrenérgicas. Los metabolitos de la noradrenalina y la dopamina también se incorporan en la circulación; algunos provienen de terminaciones nerviosas simpáticas y otros de células del músculo liso (fig. 17-5). Es interesante destacar que incluso cuando hay inhibición de la monoaminooxidasa (MAO) y de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), sigue siendo rápido el metabolismo de la noradrenalina. Sin embargo, la inhibición de su recaptación prolonga su semivida.

TRANSMISIÓN EN GANGLIOS SIMPÁTICOS

Al menos en animales de experimentación las respuestas producidas en las neuronas posganglionares por estimulación de sus nervios preganglionares incluyen despolarización rápida (**potencial postsináptico excitador rápido** [**EPSP**]) que genera potenciales de acción, y un potencial postsináptico excitador prolongado (**EPSP lento**). Al parecer, la respuesta lenta modula y regula la transmisión por los ganglios simpáticos. Como acabamos de describir, la despolarización inicial es producida por la acetilcolina a través del receptor nicotínico N_2. El EPSP lento es producido por la acetilcolina que actúa en el receptor muscarínico, en la membrana de la neurona posganglionar.

Las uniones en las vías motoras autónomas periféricas constituyen un sitio lógico para la manipulación farmacológica de las funciones viscerales. Los transmisores son sintetizados, almacenados en las terminaciones nerviosas y liberados cerca de las neuronas, miocitos o células de las glándulas en las que actúan. Se fijan a los receptores sobre tales células, y con ello desencadenan sus acciones características para ser eliminados de esa zona por recaptación o metabolismo. Las fases mencionadas pueden ser estimuladas o inhibidas con consecuencias predecibles.

Algunos de los fármacos y toxinas que modifican la actividad del sistema nervioso autónomo y los mecanismos por los que producen sus efectos se incluyen en el cuadro 17-2. Los compuestos con acciones muscarínicas incluyen congéneres de la acetilcolina y fármacos que inhiben a la acetilcolinesterasa; entre estos últimos están el insecticida paratión y el diisopropil fluorofosfato (DFP), componente de los llamados gases neurotóxicos, que producen la muerte por inhibición masiva de la acetilcolinesterasa.

RESPUESTAS DE ÓRGANOS EFECTORES A IMPULSOS DE NERVIOS AUTÓNOMOS

PRINCIPIOS GENERALES

Los efectos de la estimulación de las fibras noradrenérgicas y colinérgicas posganglionares se incluyen en la figura 17-3 y el cuadro 17-1. Los datos destacan otra diferencia entre el SNA y el sistema nervioso somatomotor. La liberación de acetilcolina por las motoneuronas α sólo origina la contracción de músculos estriados. A diferencia de ello, la liberación de acetilcolina en el músculo liso de algunos órganos, ocasiona contracción (por ejemplo, en las paredes del tubo digestivo), en tanto que su liberación a otros órganos produce relajación (por ejemplo, esfínteres del tubo digestivo). La única forma de relajar un músculo esquelético es inhibir las descargas de las motoneuronas α; sin embargo, en el caso de algunas vísceras efectoras inervadas por el SNA, se puede cambiar de contracción a relajación, al sustituir la activación del sistema nervioso parasimpático, por la que proviene del sistema nervioso simpático. Esto es lo que ocurre con muchos órganos que poseen doble inervación, con efectos antagonistas, que incluyen las vías digestivas, respiratorias y urinarias. El corazón es otro ejemplo de órgano con control antagonista doble: la estimulación de los nervios simpáticos acelera la frecuencia cardiaca y la de los parasimpáticos, la lentifica.

En otros casos pueden considerarse como complementarios los efectos de la activación simpática y la parasimpática. Un

CUADRO 17-1 **Respuestas de algunos órganos efectores a la actividad nerviosa autónoma**

		Sistema nervioso simpático	
Órganos efectores	**Sistema nervioso parasimpático**	**Tipo de receptor**	**Respuesta**
Ojos			
Músculo dilatador de la pupila	—[a]	α_1	Contracción (midriasis)
Músculo del esfínter del iris	Contracción (miosis)		—
Músculo ciliar	Contracción para la visión cercana		—
Corazón			
Nódulo S-A	Disminuye la frecuencia cardiaca	β_1	Aumenta la frecuencia cardiaca
Aurículas y ventrículos	Disminuye la contractilidad	β_1, β_2	Intensifica la contractilidad
Nódulo AV y sistema de Purkinje	Disminuye la velocidad de conducción	β_1, β_2	Acelera la velocidad de conducción
Arteriolas			
Coronarias	—	α_1, α_2	Constricción
		β_2	Dilatación
Piel	—	α_1, α_2	Constricción
Músculo estriado	—	α_1	Constricción
		β_2, M	Dilatación
Vísceras abdominales	—	α_1	Constricción
Glándulas salivales	Dilatación	α_1, α_2	Constricción
Riñones	—	α_1	Constricción
Venas sistémicas	—	α_1, α_2	Constricción
		β_2	Dilatación
Pulmones			
Músculo bronquial	Contracción	β_2	Relajación
Estómago			
Motilidad y tono	Intensificación	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Disminución
Esfínteres	Relajación	α_1	Contracción
Secreción	Estimulación	?	Inhibición
Intestinos			
Motilidad y tono	Intensificación	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Disminución
Esfínteres	Relajación	α_1	Contracción (común)
Secreción	Estimulación	α_2	Inhibición
Vesícula biliar	Contracción	β_2	Relajación
Vejiga			
Músculo detrusor	Contracción	β_2	Relajación
Esfínter	Relajación	α_1	Contracción

(continúa)

CUADRO 17-1 **Respuestas de algunos órganos efectores a la actividad nerviosa autónoma (Continuación)**

		Sistema nervioso simpático	
Órganos efectores	**Sistema nervioso parasimpático**	**Tipo de receptor**	**Respuesta**
Útero	Variable	α_1	Contracción (embarazo)
		β_2	Relajación
Órganos sexuales masculinos	Erección	α_1	Eyaculación
Piel			
Músculos pilomotores	—	α_1	Contracción
Glándulas sudoríparas	—	α_1	Secreción mínima, localizada[b]
		M	Secreción generalizada, abundante y diluida
Hígado	—	α_1, β_2	Glucogenólisis
Páncreas			
Glándulas exocrinas	Incrementa su secreción	α	Disminuye su secreción
Glándulas endocrinas	—	α_2	Inhibe su secreción
Glándulas salivales	Secreción acuosa profusa	α_1	Secreción viscosa y espesa
		β	Secreción de amilasa
Glándulas lagrimales	Secreción		—
Tejido adiposo	—	α_2, β_3	Lipólisis

[a] El guión significa que esas células no reciben fibras de esta división del sistema nervioso autónomo.

[b] En las palmas de las manos y en otros sitios ("sudor adrenérgico").

Con autorización de Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (editors): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. McGraw-Hill, 2001.

ejemplo sería la inervación de las glándulas salivales. La activación parasimpática libera saliva acuosa, en tanto que la simpática hace que se produzca saliva viscosa y espesa.

Las dos divisiones del SNA también actúan de manera sinérgica o en colaboración para el control de algunas funciones. Un ejemplo es el control del diámetro de la pupila. Las inervaciones simpática y parasimpática son excitadoras, la primera contrae el músculo dilatador de la pupila y ocasiona midriasis, en tanto que la segunda contrae el esfínter (o constrictor) de la pupila y causa miosis. Otro ejemplo es la acción sinérgica de dichos nervios en la función sexual. La activación de los nervios parasimpáticos que van al pene incrementa su irrigación sanguínea y ocasiona su erección, en tanto que la de los nervios simpáticos culmina en la eyaculación.

También se conocen algunos órganos que son inervados únicamente por una división del SNA. Además de la glándula suprarrenal, la mayor parte de los vasos sanguíneos, los músculos pilomotores de la piel (folículos pilosos) y las glándulas sudoríparas, son inervados exclusivamente por los nervios simpáticos. El músculo lagrimal (glándula lagrimal), el músculo ciliar (para la acomodación en la visión cercana) y la glándula salival sublingual están inervados exclusivamente por fibras parasimpáticas.

DESCARGAS COLINÉRGICA PARASIMPÁTICA Y NORADRENÉRGICA SIMPÁTICA

En forma general, las funciones impulsadas por la actividad de la división colinérgica del sistema nervioso autónomo son las que intervienen en los aspectos vegetativos de la vida diaria. Por ejemplo, la acción parasimpática facilita la digestión y la absorción de alimentos al incrementar la actividad de la musculatura intestinal, intensificar la secreción gástrica y relajar el esfínter pilórico. Por las razones comentadas, algunas veces se ha llamado a la división colinérgica, el sistema nervioso anabólico.

La división simpática (noradrenérgica) en forma unitaria genera descargas en situaciones de emergencia y se le ha llamado el sistema nervioso catabólico. Los efectos de tales descargas preparan a la persona para afrontar una situación de suma urgencia. La actividad simpática dilata las pupilas (y con ello entra más luz a los ojos); acelera el latido cardiaco y eleva la tensión arterial (y con ello aumenta la perfusión de órganos vitales y músculos) y contrae los vasos de la piel (lo cual limita la salida de sangre de las heridas). La descarga noradrenérgica también hace que aumente la glucemia y las concentraciones de ácidos

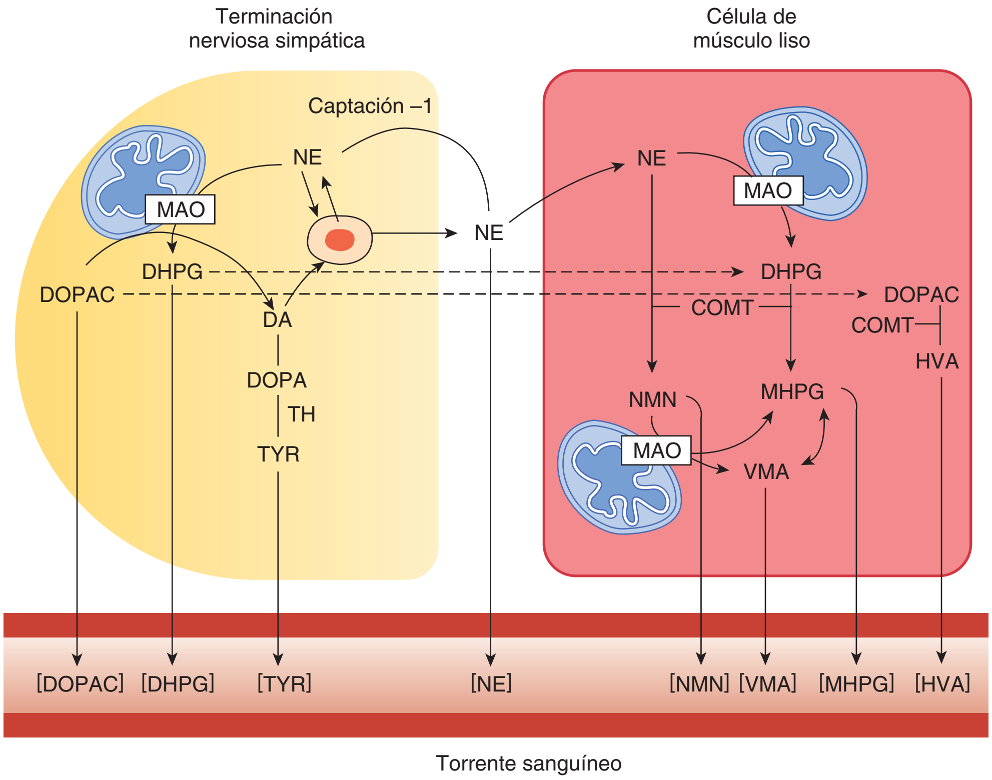


FIGURA 17-5 **Metabolismo de catecolaminas en el sistema nervioso simpático.** COMT, catecol-*O*-metiltranferasa; DA, dopamina; DHPG, dihidroxifenilglicol; DOPA, dihidroxifenilalanina; DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; MAO, monoaminooxidasa; NE, noradrenalina; NMN, normetanefrina; TH, hidroxilasa de tirosina; TYR, tirosina; VMA, ácido vanililmandélico. (Cortesía de DS Goldstein.)

grasos libres (y con ello aporta más energía). Walter Cannon, con base en los efectos comentados, denominó a la descarga del sistema nervioso noradrenérgico inducida por una emergencia la "preparación para la lucha o la huida".

La importancia de la descarga masiva en situaciones de estrés no debe minimizar el hecho de que las fibras simpáticas también desempeñan otras funciones. Por ejemplo, la descarga simpática tónica a las arteriolas conserva la tensión arterial y las variaciones de dicha descarga constituyen el mecanismo por el cual se ejerce una regulación de retroalimentación de la tensión arterial por el seno carotídeo. Además, la descarga simpática disminuye en animales en ayuno y aumenta cuando reciben de nuevo alimentos. Los cambios mencionados pueden explicar la disminución de la tensión arterial y de la tasa metabólica causados por el ayuno y los cambios contrarios producidos por la ingestión de alimentos.

ESTÍMULOS DESCENDENTES A NEURONAS AUTÓNOMAS PREGANGLIONARES

Al igual que ocurre con las motoneuronas α, la actividad de los nervios del sistema autónomo depende de reflejos (por ejemplo los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores) y los estímulos excitadores e inhibidores descendentes provenientes de varias regiones cerebrales. La figura 17-6 indica el origen de algunos estímulos descendentes del prosencéfalo y del tallo encefálico, que llegan a neuronas autónomas preganglionares. Por ejemplo, un origen importante del impulso excitador que llega a neuronas simpáticas preganglionares proviene de la porción ventrolateral superior del bulbo raquídeo. Las neuronas del rafe del bulbo, no señaladas en la figura, se proyectan a la médula espinal para inhibir o excitar la actividad simpática. Además de estas vías directas a las neuronas preganglionares, se sabe de innumerables núcleos del tallo encefálico que aportan impulsos a dichas vías. La situación anterior es análoga al control de la función somatomotora por áreas como los ganglios basales.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El sistema nervioso entérico, que puede ser considerado como la tercera división del SNA, está dentro de las paredes del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano. Lo componen dos plexos nerviosos perfectamente organizados. El **plexo mientérico** está situado entre las capas longitudinal y circular del músculo e interviene en el control de la motilidad del tubo digestivo. El **plexo submucoso** está situado entre la capa del músculo circular y la mucosa luminal; percibe lo que ocurre en la luz intestinal y regula la irrigación sanguínea y la función de células epiteliales.

El sistema nervioso entérico contiene igual número de neuronas que toda la médula espinal. A veces se le conoce como "miniencéfalo", porque contiene todos los elementos del sistema nervioso, lo cual incluye neuronas sensitivas, motoras e interneuronas. Contiene neuronas sensitivas que envían fibras a los receptores en la mucosa que reaccionan a estímulos mecánicos,

CUADRO 17-2 Fármacos y toxinas que afectan la actividad del sistema autónomo[a]

Sitio de acción	Compuestos que intensifican la actividad autónoma	Compuestos que deprimen la actividad autónoma
Ganglios del sistema autónomo	**Estimulan las neuronas posganglionares**	**Bloquean la conducción**
	Nicotina	Hexametonio (C-6)
	Menor concentración de acetilcolina	Mecamilamina
	Inhiben la acetilcolinesterasa	Pentolinio
	Diisopropil fluorofosfato (DFP)	Trimetafán
	Fisostigmina	Concentración alta de acetilcolina
	Neostigmina	
	Paratión	
Terminaciones simpáticas posganglionares	**Liberan noradrenalina**	**Bloquean la síntesis de noradrenalina**
	Tiramina	Metirosina
	Efedrina	**Interfieren con el almacenamiento de la noradrenalina**
	Anfetamina	Reserpina
		Guanetidina[b]
		Evitan la liberación de noradrenalina
		Bretilio
		Guanetidina[b]
		Forman transmisores falsos
		Metildopa
Receptores muscarínicos		Atropina, escopolamina
Receptores adrenérgicos α	**Estimulan los receptores α_1**	**Bloquean los receptores α**
	Metoxamina	Fenoxibenzamina
	Fenilefrina	Fentolamina
		Prazosina; bloquea α_1
		Yohimbina; bloquea α_2
Receptores adrenérgicos β	**Estimulan los receptores β**	**Bloquean los receptores β**
	Isoproterenol	Propranolol; bloquea β_1 y β_2
		Atenolol; bloquea β_1
		Butoxamina; bloquea β_2

[a] Se señalan solamente sus principales acciones.

[b] Se piensa que la guanetidina posee las dos acciones principales.

térmicos, osmóticos y químicos. Las motoneuronas controlan la motilidad, la secreción y la absorción al actuar en el músculo liso y células secretoras. Las interneuronas integran la información que proviene de las neuronas sensitivas y la regresan a las motoneuronas entéricas.

Los nervios parasimpáticos y simpáticos conectan el sistema nervioso central con el entérico o directamente con las del tubo digestivo. El sistema entérico funciona en forma autónoma, pero a menudo la función digestiva normal requiere la comunicación entre los dos sistemas mencionados.

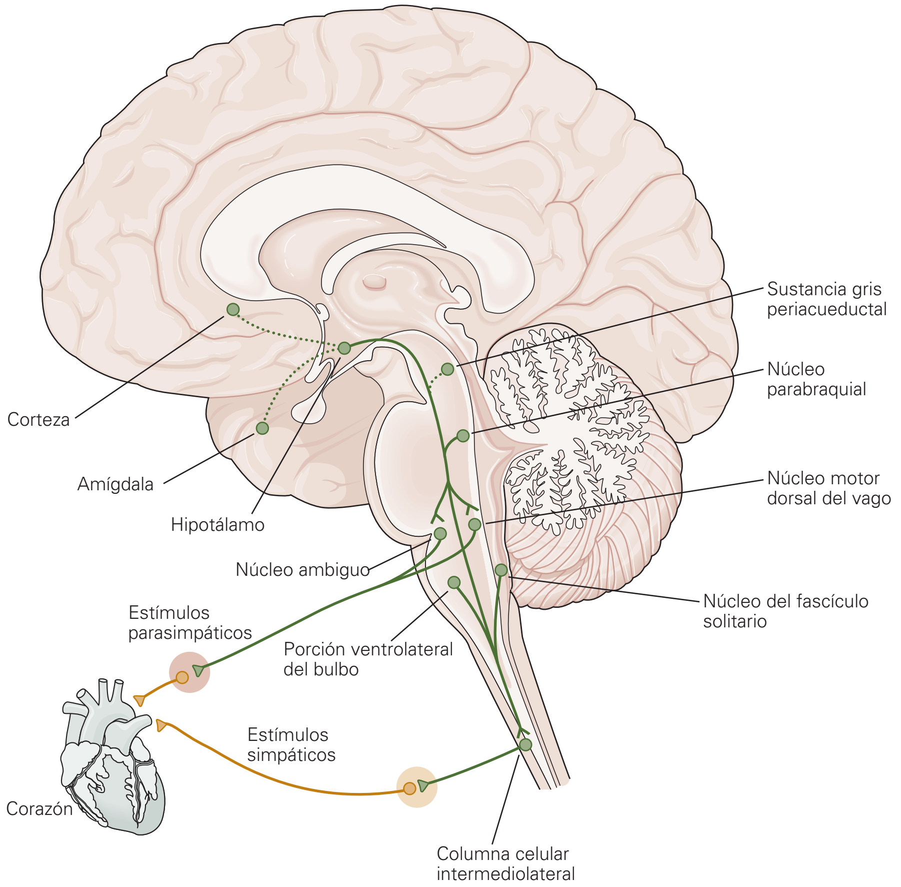

Sustancia gris periacueductal
Núcleo parabraquial
Núcleo motor dorsal del vago
Núcleo del fascículo solitario
Corteza
Amígdala
Hipotálamo
Núcleo ambiguo
Estímulos parasimpáticos
Porción ventrolateral del bulbo
Estímulos simpáticos
Corazón
Columna celular intermediolateral

FIGURA 17-6 **Vías que controlan las respuestas del sistema autónomo.** Las proyecciones directas (líneas continuas) que van a las neuronas autónomas preganglionares incluyen los núcleos hipotalámico paraventricular, parabraquial y del fascículo solitario; la porción ventrolateral del bulbo y el rafe bulbar (no se señala). Las proyecciones indirectas (líneas punteadas) incluyen la corteza cerebral, la amígdala y la sustancia gris periacueductal. (Tomada de Kandel ER; Schwartz JH; Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas simpáticas preganglionares están en la columna intermediolateral de la médula espinal toracolumbar y se proyectan hacia las posganglionares en los ganglios paravertebrales o prevertebrales o a la médula suprarrenal. Las neuronas parasimpáticas preganglionares están concentradas en los núcleos motores de los pares craneales III, VII, IX y X y en la columna intermediolateral sacra.
- Las terminaciones de las neuronas posganglionares están situadas en el músculo liso (como en los vasos sanguíneos, pared intestinal y vejiga), miocardio y glándulas (sudoríparas y salivales).
- La acetilcolina es liberada en las terminaciones de todas las neuronas preganglionares, las parasimpáticas posganglionares y en algunas simpáticas posganglionares (glándulas sudoríparas, fibras vasodilatadoras simpáticas). Las demás neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina.
- La actividad simpática prepara a la persona para afrontar una situación de emergencia, con la aceleración del latido cardiaco, el incremento de la tensión arterial (perfusión de órganos vitales) y con la constricción de los vasos de la piel (limita la hemorragia de heridas). La actividad parasimpática se ocupa de los aspectos vegetativos de la vida diaria y es la encargada de la digestión y la absorción de alimentos al intensificar la actividad de la musculatura intestinal y la secreción gástrica, y al relajar el esfínter pilórico.
- La transmisión ganglionar es bloqueada por los agonistas de receptores nicotínicos N_2. La colinérgica posganglionar es bloqueada por los antagonistas muscarínicos; la adrenérgica posganglionar la bloquean los antagonistas de los adrenorreceptores α_1, β_1, y β_2 según las características del órgano efector.
- El sistema nervioso entérico está situado dentro de la pared del tubo digestivo y lo componen los plexos mientéricos (control de la motilidad de las vías digestivas) y el submucoso (regula la irrigación sanguínea del tubo digestivo y la función de células epiteliales).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. De los siguientes fármacos: ¿cuál *no* incrementaría la descarga simpática o no simularía los efectos de intensificación de la misma?
   A) prazosina
   B) neostigmina
   C) anfetamina
   D) isoproterenol
   E) metoxamina
2. La actividad de nervios simpáticos:
   A) es esencial para la vida
   B) contrae algunos músculos de fibra lisa y relaja otros
   C) relaja el músculo dilatador del iris y con ello dilata la pupila
   D) relaja el músculo liso de la pared del tubo digestivo y los esfínteres del mismo
   E) todas las anteriores

3. La actividad de nervios parasimpáticos:
   - A) es esencial para la vida
   - B) se afecta al músculo liso y a las glándulas
   - C) contrae el músculo dilatador de la pupila y con ello permite la acomodación para la visión cercana
   - D) contrae el músculo liso de la pared del tubo digestivo y los esfínteres del mismo
   - E) todas las anteriores

4. ¿Cuál de los siguientes pares de correspondencia es correcto?
   - A) nódulo sinoauricular: receptores colinérgicos nicotínicos
   - B) ganglios autónomos: receptores colinérgicos muscarínicos
   - C) músculo liso pilomotor: receptores adrenérgicos β_2
   - D) vasos de algunos músculos esqueléticos: receptores colinérgicos muscarínicos
   - E) glándulas sudoríparas: receptores adrenérgicos α_2

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations*. Futura Publishing, 1997.

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.

Brodal P: *The Central Nervous System. Structure and Function*. Oxford University Press, 1998.

Elvin LG, Lindh B, Hokfelt T: The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci 1993;16:471.

Jänig W: *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge University Press, 2006.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, 1990.

Pick J: *The Autonomic Nervous System*. Lippincott, 1970.

Squire LR, et al (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

Regulación hipotalámica de las funciones hormonales

CAPÍTULO

18

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las conexiones anatómicas entre el hipotálamo y la hipófisis, así como la importancia funcional de cada conexión.
- Señalar los factores que controlan la ingestión de agua y la manera en que ejercen sus efectos.
- Describir la síntesis, el procesamiento, el almacenamiento y la secreción de las hormonas de la adenohipófisis (hipófisis posterior).
- Comentar los efectos de la vasopresina, los receptores en los que actúa y cómo es regulada la secreción de dicha sustancia.
- Comentar los efectos de la oxitocina, los receptores en los que actúa y cómo es regulada la secreción de dicha sustancia.
- Señalar las hormonas hipofisiotrópicas y los efectos que ejerce cada una en la función de la adenohipófisis.
- Mencionar los mecanismos que hacen posible la generación y la pérdida de calor del cuerpo, y comentar las diferencias de temperatura en hipotálamo, recto, cavidad oral y piel.
- Describir los mecanismos termorreguladores, y cómo quedan integrados bajo el control hipotalámico para conservar la temperatura corporal normal.
- Señalar los mecanismos fisiopatológicos de la fiebre.

INTRODUCCIÓN

El hipotálamo integra muchos de los mecanismos autonómicos complejos que conservan la constancia química y la temperatura del medio interno. El órgano mencionado también actúa con el sistema límbico de manera unitaria, para regular el comportamiento emocional e instintivo.

HIPOTÁLAMO: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El hipotálamo (fig. 18-1) es la zona del extremo anterior del diencéfalo que se halla debajo del surco hipotalámico y por delante de los núcleos interpedunculares. Este órgano está dividido en núcleos y áreas nucleares.

CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL HIPOTÁLAMO

Casi todas las principales vías aferentes y eferentes que llegan y salen del hipotálamo son amielínicas. Muchas lo conectan con el sistema límbico. Hay conexiones importantes entre el hipotálamo y algunos núcleos en el techo del mesencéfalo, la protuberancia y el rombencéfalo.

Las neuronas que secretan noradrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en puntos diferentes en el hipotálamo (fig. 15-5). Las neuronas paraventriculares,

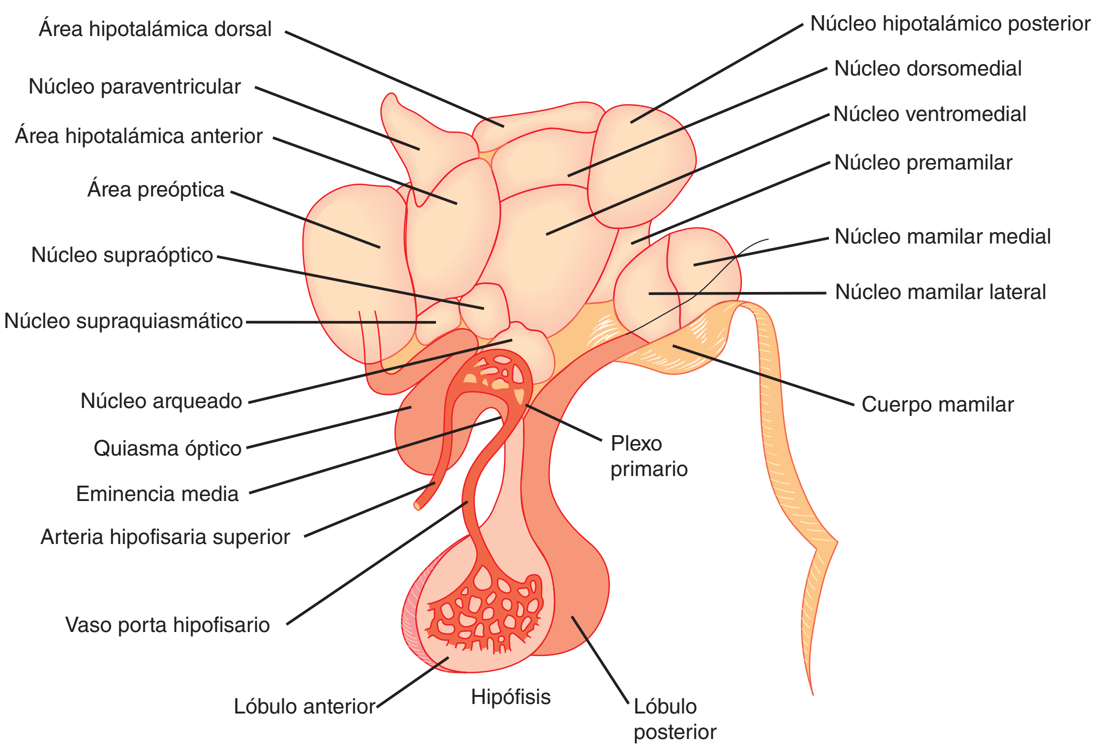

Área hipotalámica dorsal
Núcleo paraventricular
Área hipotalámica anterior
Área preóptica
Núcleo supraóptico
Núcleo supraquiasmático
Núcleo arqueado
Quiasma óptico
Eminencia media
Arteria hipofisaria superior
Vaso porta hipofisario
Lóbulo anterior
Hipófisis
Lóbulo posterior
Plexo primario
Núcleo hipotalámico posterior
Núcleo dorsomedial
Núcleo ventromedial
Núcleo premamilar
Núcleo mamilar medial
Núcleo mamilar lateral
Cuerpo mamilar

FIGURA 18-1 **Hipotálamo del ser humano. Se ha sobreañadido un esquema de los vasos hipofisarios porta.**

que probablemente secretan oxitocina y vasopresina, a su vez envían prolongaciones al rombencéfalo y la médula espinal. Las que secretan adrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en la porción ventral del hipotálamo.

Un sistema intrahipotalámico de neuronas secretoras de dopamina tienen su pericarion en el núcleo arqueado y terminan en los capilares (o cerca de ellos) que forman los vasos porta en la eminencia media. Las neuronas secretoras de serotonina envían proyecciones al hipotálamo desde los núcleos del rafe.

RELACIONES DE LA HIPÓFISIS

Hay conexiones nerviosas entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis), así como vasos que conectan el hipotálamo y la adenohipófisis. En el desarrollo embrionario, la neurohipófisis nace en la forma de una evaginación del piso del tercer ventrículo. En su mayor parte, está compuesta por las terminaciones de axones que nacen del pericarion de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventriculares, y de allí pasan a la neurohipófisis (fig. 18-2), a través del **fascículo hipotalamohipofisario**. Gran parte de las fibras supraópticas terminan en la propia neurohipófisis, en tanto algunas de las paraventriculares lo hacen en la eminencia media. En el embrión, los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis nacen de la bolsa de Rathke, que es una evaginación del techo de la faringe (fig. 24-1). Las fibras simpáticas llegan a la adenohipófisis desde su cápsula y, las parasimpáticas, desde los nervios petrosos, pero sólo algunas fibras (tal vez ninguna) llegan a ella, del hipotálamo. Sin embargo, los **vasos hipofisarios porta** forman un vínculo directo entre el hipotálamo y la adenohipófisis. Ramillas provenientes de las arterias carótidas y del circuito de Willis forman una red de capilares fenestrados llamados el **plexo primario** en la cara ventral del hipotálamo (fig. 18-1). Las asas capilares también penetran en la eminencia media. Los capilares vacían su contenido en los vasos sinusoidales porta hipofisarios que llevan sangre a través del infundíbulo a los capilares de la adenohipófisis; el sistema

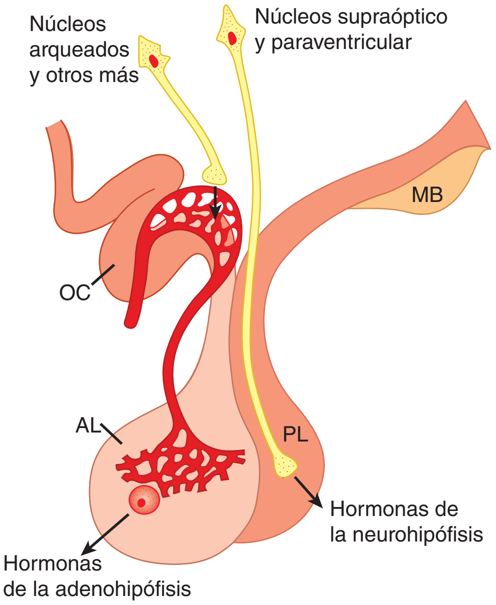

Núcleos arqueados y otros más
Núcleos supraóptico y paraventricular
MB
OC
AL
PL
Hormonas de la neurohipófisis
Hormonas de la adenohipófisis

FIGURA 18-2 **Secreción de hormonas hipotalámicas.** Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior [PL]) son liberadas en la circulación general desde las terminaciones de neuronas supraópticas y paraventriculares, en tanto las hormonas hipofisiotrópicas terminan en la circulación hipofisaria porta desde las terminaciones de neuronas en el núcleo arqueado y otras zonas del hipotálamo. AL, lóbulo anterior (adenohipófisis); MB, cuerpos mamilares; OC, quiasma óptico.

anterior comienza y concluye en capilares sin contacto alguno con el corazón, y, por ello, constituye un sistema porta verdadero. En pájaros y algunos mamíferos, incluidos los seres humanos, no existe otra red arterial de la adenohipófisis, salvo vasos capsulares y conexiones anastomósicas desde los capilares de la neurohipófisis. Por lo general, se define la **eminencia media** como la zona de la porción ventral del hipotálamo, de la cual nacen los vasos porta; ella está fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 34).

FUNCIÓN HIPOTALÁMICA

Las principales funciones del hipotálamo se resumen en el cuadro 18-1. Algunas de ellas son netamente reflejos viscerales, y otras comprenden reacciones conductuales y emocionales complejas; sin embargo, todas ellas representan una respuesta particular a un estímulo característico. Es importante recordar lo anterior cuando se estudie la función hipotalámica.

RELACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Hace años, Sherrington llamó al hipotálamo “la glándula maestra del sistema nervioso autónomo”. La estimulación de dicho órgano origina respuestas de tipo autonómico, pero al parecer no interviene en la regulación de las funciones viscerales por sí mismas. Más bien, las respuestas de dicho tipo desencadenadas

CUADRO 18-1 Resumen de los principales mecanismos reguladores del hipotálamo

Función	Aferentes provenientes de	Áreas de integración
Regulación de la temperatura	Termorreceptores en la piel, tejidos profundos, médula espinal, hipotálamo y otras partes del encéfalo	Porción anterior del hipotálamo: reacción al calor; porción posterior del hipotálamo: reacción al frío
Control neuroendocrino de:		
Catecolaminas	Áreas límbicas vinculadas con la emoción	Regiones dorsal y posterior del hipotálamo
Vasopresina	Osmorreceptores, “receptores de volumen”, otros	Núcleos supraóptico y paraventricular
Oxitocina	Barorreceptores en glándulas mamarias, útero y genitales	Núcleo supraóptico y paraventricular
Hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina) por medio de hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Termorreceptores en lactantes, quizás otros	Núcleos paraventriculares y áreas vecinas
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y lipotropina β (β-LPH) por medio de hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Sistema límbico (estímulos emocionales); formación reticular (estímulos “sistémicos”), células hipotalámicas y adenohipofisarias sensibles al valor de cortisol en sangre circulante; núcleos supraquiasmáticos (ritmo diurno)	Núcleos paraventriculares
Hormonas estimulante de los folículos (FSH) y luteinizante (LH) por medio de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Células hipotalámicas sensibles a estrógenos, ojos, barorreceptores en piel y genitales de especies con ovulación refleja	Área preóptica; otras áreas
Prolactina a través de hormona inhibidora de la prolactina (PIH) y la hormona liberadora de prolactina (PRH)	Barorreceptores en glándulas mamarias; otros receptores desconocidos	Núcleo arqueado; otras áreas (el hipotálamo inhibe la secreción)
Hormona del crecimiento por medio de somatostatina y hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Receptores desconocidos	Núcleo periventricular, núcleo arqueado
Comportamiento “apetitivo”		
Sed	Osmorreceptores probablemente situados en el órgano vasculoso de la lámina terminal; captación de angiotensina II en el órgano subfornical	Zona laterosuperior del hipotálamo
Hambre	Células glucostáticas sensibles a la velocidad de utilización de la glucosa; receptores de leptina; receptores de otros polipéptidos	Núcleos ventromedial, arqueado y paraventricular; zona lateral del hipotálamo
Comportamiento sexual	Células sensibles a estrógeno y andrógeno circulantes; otras	Zona interior ventral del hipotálamo y, además, en el varón, corteza piriforme
Reacciones de defensa (miedo, ira)	Órganos de los sentidos y neocorteza; se desconocen las vías	Difusas, en el sistema límbico y el hipotálamo
Control de ritmos corporales	Retina, a través de fibras retinohipotalámicas	Núcleos supraquiasmáticos

en el hipotálamo son parte de fenómenos más complejos, como la alimentación, y de emociones, como la ira. Por ejemplo, la estimulación de algunos puntos del hipotálamo, en particular áreas laterales, origina descarga simpática difusa y mayor secreción de la médula suprarrenal, que es la descarga simpática masiva observada en animales expuestos a estrés (reacción de huida o lucha; cap. 17).

Se ha planteado que áreas hipotalámicas separadas controlan la secreción de adrenalina y noradrenalina. En algunas situaciones, se advierte la secreción diferencial de una o de otra de las dos catecolaminas de médula suprarrenal (cap. 22), pero son pequeños los incrementos selectivos.

El peso corporal depende del equilibrio entre el ingreso energético y la utilización de calorías. Surge obesidad cuando el primero rebasa la segunda. El hipotálamo y las partes vinculadas del encéfalo intervienen de manera decisiva en la regulación de la ingestión de alimentos. La obesidad se expone en detalle en el capítulo 27 y, en el capítulo 21, se comenta la relación entre ella y la diabetes mellitus.

En el capítulo 15, se describe la regulación de los ritmos de sueño y circadianos por parte del hipotálamo.

SED

Otro mecanismo de apetencia regulado por el hipotálamo es la sed. El consumo de líquidos es regulado por la osmolalidad plasmática y por el volumen del líquido extracelular (ECF), de modo muy similar a como ocurre con la secreción de vasopresina. La ingestión de agua aumenta cuando se intensifica la tensión osmótica efectiva del plasma (fig. 18-3), por disminución del volumen de líquido extracelular y por factores psicológicos y de otro tipo. La osmolalidad actúa a través de **osmorreceptores**, receptores que perciben la osmolalidad de los líquidos corporales y los cuales se encuentran en la zona anterior del hipotálamo.

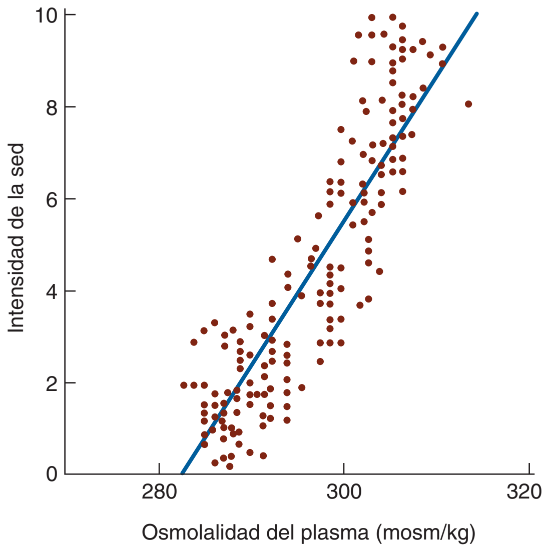


FIGURA 18-3 Relación de la osmolalidad plasmática con la sed en adultos sanos durante el goteo intravenoso de solución salina hipertónica. La intensidad de la sed se mide en una escala analógica especial. (Con autorización de Thopmson CJ et al: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy humans. Clin Sci Lond 1986;71:651.)

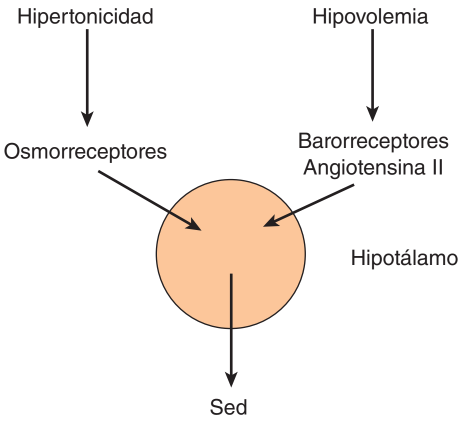


FIGURA 18-4 Esquema del mecanismo por el cual los cambios en la osmolalidad plasmática y los que ocurren en el volumen del líquido extracelular influyen en la sed por vías separadas.

Los decrementos del volumen de líquido extracelular también estimulan la aparición de sed por una vía independiente que media tal fenómeno en reacción a la hiperosmolalidad plasmática (fig. 18-4); por consiguiente, la hemorragia intensifica el consumo de líquidos, incluso si no cambia la osmolalidad del plasma. El efecto de la depresión del volumen del líquido extracelular en la sed es mediado en parte por el sistema renina-angiotensina (cap. 39). La secreción de renina aumenta con la hipovolemia, con lo cual se incrementa la concentración de angiotensina II circulante; esta última actúa en el **órgano subfornical**, área receptora especializada en el diencéfalo (fig. 34-7) para estimular las zonas nerviosas vinculadas con la sed. Algunos datos sugieren que actúa en el **órgano vasculoso de la lámina terminal** (**OVLT**). Las zonas en cuestión son muy permeables y constituyen dos de los órganos periventriculares fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 34). Sin embargo, algunos fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, no anulan totalmente el fenómeno de la sed en respuesta a la hipovolemia y, al parecer, también intervienen los barorreceptores del corazón y los vasos sanguíneos.

La ingestión de líquidos aumenta durante el consumo de alimentos (**consumo prandial de líquido**). Se ha dicho que tal incremento es una respuesta aprendida o un hábito, aunque no se ha investigado en detalle. Un factor sería el incremento de la osmolalidad plasmática, que surge cuándo se absorben las sustancias nutricias. Otro podría ser la acción de una o más hormonas gastrointestinales en el hipotálamo.

Cuando queda anulada la sensación de sed, por daño directo del diencéfalo o por depresión o alteración de la conciencia, las personas ya no beben cantidades adecuadas de líquidos. Surge deshidratación si no se emprenden las medidas adecuadas para conservar el equilibrio hídrico. Si el sujeto consume gran cantidad de proteínas, los productos de su metabolismo originan diuresis osmótica (cap. 38) y son grandes las cantidades de agua necesarias para conservar la hidratación. Muchos casos de **hipernatremia** en realidad provienen de la deshidratación simple en individuos con psicosis o enfermedad hipotalámica que no incrementan su ingestión de agua o no pueden hacerlo cuando es estimulado el mecanismo de la sed. Las lesiones de la arteria comunicante anterior también aminoran la sed, porque algunas ramas de ese vaso llevan sangre a las áreas hipotalámicas que intervienen en dicha función vital.

OTROS FACTORES REGULADORES DEL INGRESO DE AGUA

Otros factores definidos contribuyen a la regulación del ingreso de agua. Entre ellos, son importantes los aspectos psicológicos y sociales. La sequedad de la mucosa faríngea origina una sensación de sed. Los pacientes sujetos a restricción de la ingestión de líquidos a veces sienten gran alivio de su sed al chupar fragmentos de hielo o un lienzo húmedo.

Animales en etapa de deshidratación, como perros, gatos, camellos y especies de otro tipo, beben rápidamente la cantidad de agua suficiente para compensar su déficit hídrico. Cesan de beber antes de que se absorba el agua (mientras el plasma es aún hipertónico), y por ello quizás intervenga algún tipo de "marcador" faríngeo-gastrointestinal. Algunos datos sugieren que los seres humanos tal vez posean un mecanismo similar, aunque no desarrollado.

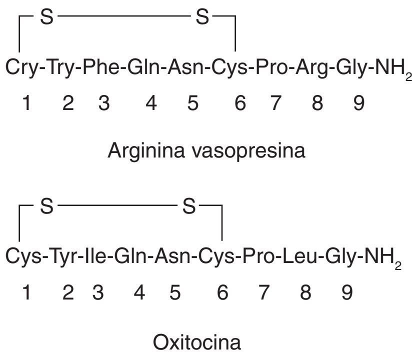

S
S
Cry-Try-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH$_2$
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Arginina vasopresina
S
S
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH$_2$
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Oxitocina

FIGURA 18-5 **Arginina vasopresina y oxitocina.** Cys, cistina; Tyr, tirosina; Phe, fenilalanina; Gln, glicina; Asn, asparagina; Arg, arginina; Leu, leucina; Pro, prolina; Ile, isoleucina.

CONTROL DE SECRECIÓN DE LA NEUROHIPÓFISIS

VASOPRESINA Y OXITOCINA

En muchos mamíferos, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la **arginina vasopresina** (**AVP**) y la **oxitocina**. En los hipopótamos y muchos cerdos, la arginina en la molécula de vasopresina es sustituida por lisina para formar **lisina vasopresina**. La neurohipófisis de algunas especies de cerdos y marsupiales contiene una mezcla de los dos tipos de vasopresinas. Las hormonas de la neurohipófisis son nonapéptidos con un anillo disulfuro en un extremo (fig. 18-5).

BIOSÍNTESIS, TRANSPORTE INTRANEURONAL Y SECRECIÓN

Las hormonas de la neurohipófisis son sintetizadas en el pericarion de neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular y transportadas por los axones de dichas neuronas hasta sus terminaciones en la neurohipófisis, en respuesta a la actividad eléctrica en esos puntos. Algunas de las neuronas elaboran oxitocina y otras vasopresinas y, en los dos tipos de núcleos, se identifican neuronas que contienen una y otras hormonas.

La oxitocina y la vasopresina son las típicas **hormonas nerviosas**, es decir, hormonas que las neuronas secretan en la circulación; el tipo mencionado de regulación nerviosa es comparado con otros mecanismos reguladores en la figura 18-6. El término **neurosecreción** fue acuñado originalmente para describir la secreción de hormonas por parte de neuronas, pero es un término un poco desorientador, porque parecería que todas las neuronas secretan mensajeros químicos (cap. 7).

A semejanza de otras hormonas péptidas, las de las neurohipófisis son sintetizadas como parte de moléculas precursoras de mayor tamaño. La vasopresina y la oxitocina poseen una **neurofisina** característica, con ellas asociada en los gránulos de las neuronas que las secretan: la neurofisina I, en el caso de la oxitocina y, la neurofisina II, en el de la vasopresina. Se pensaba originalmente que las neurofisinas eran polipéptidos de fijación, pero al parecer son simplemente partes de las moléculas precursoras. La precursora de la arginina vasopresina, la **prepropresofisina**, contiene una secuencia directriz de 19 residuos aminoácidos, seguida de arginina vasopresina, neurofisina II y un glucopéptido (fig. 18-7). La **prepro-oxifisina**, precursora de

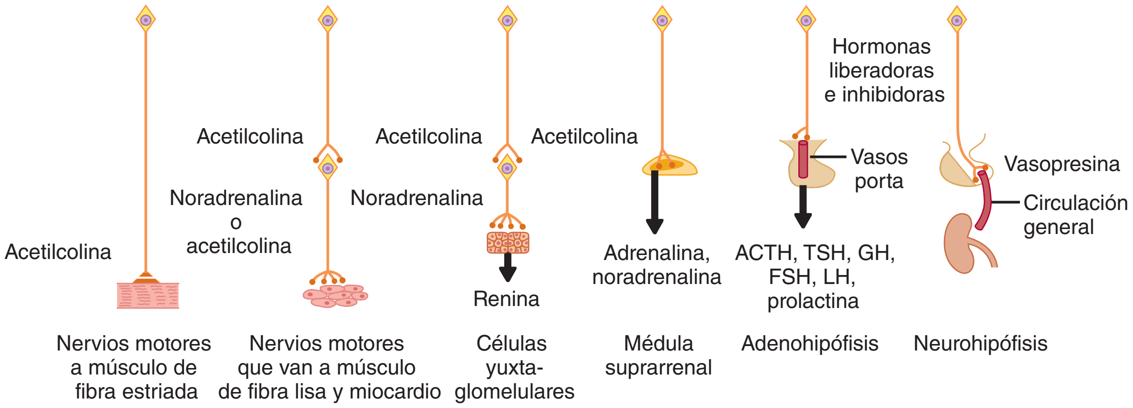

Acetilcolina
Acetilcolina
Noradrenalina
o
acetilcolina
Acetilcolina
Noradrenalina
Renina
Acetilcolina
Adrenalina,
noradrenalina
Hormonas
liberadoras
e inhibidoras
Vasos
porta
ACTH, TSH, GH,
FSH, LH,
prolactina
Vasopresina
Circulación
general
Nervios motores
a músculo de
fibra estriada
Nervios motores
que van a músculo
de fibra lisa y miocardio
Células
yuxta-
glomelulares
Médula
suprarrenal
Adenohipófisis
Neurohipófisis

FIGURA 18-6 **Mecanismos de control nervioso.** En las dos situaciones de la mitad izquierda, los neurotransmisores actúan en las terminaciones nerviosas en el músculo; en los dos esquemas del centro, los neurotransmisores regulan la secreción de glándulas endocrinas y, en los dos esquemas de la derecha, las neuronas secretan hormonas que pasan a la circulación porta-hipofisaria o general. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; GH, hormona de crecimiento; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

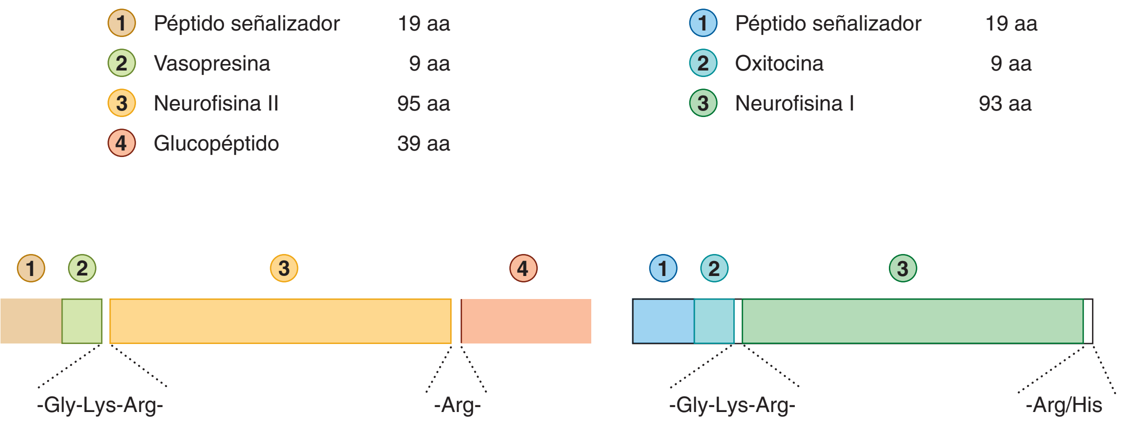


FIGURA 18-7 **Estructura de la prepropresofisina bovina (izquierda) y la prepro-oxifisina (derecha).** Gly (glicina) en la posición 10 de los péptidos es necesaria para la amidación del residuo glicínico en posición 9. aa, residuos aminoácidos. (Con autorización de Richter D: Molecular events in expresión of vasopressin and oxytocin and their cognate receptors. Am J Physiol 1988;255:F207.)

la oxitocina, es una molécula semejante aunque menor, que no posee el glucopéptido.

Las moléculas precursoras son sintetizadas en los ribosomas del pericarion neuronal. En el retículo endoplásmico, pierden sus secuencias directrices; son "empacadas" en gránulos secretores en el aparato de Golgi y transportadas por los axones, a las terminaciones en la neurohipófisis, gracias al flujo exoplásmico. Los gránulos secretores, llamados **corpúsculos de Herring**, captan fácilmente el colorante en los cortes histológicos y han sido estudiados de manera extensa. La separación desde las moléculas precursoras acaece en la fase de transporte; los gránulos de almacenamiento en las terminaciones contienen vasopresina u oxitocina libres y su correspondiente neurofisina. En el caso de la vasopresina, también está presente el glucopéptido. Todos los productos mencionados son secretados, pero se desconocen las funciones de los componentes, salvo las neuronas neurohipofisarias definidas.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS NEURONAS MAGNOCELULARES

Las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina generan y conducen también potenciales de acción y, de éstos, los que llegan a las terminaciones nerviosas activan la liberación de hormona en ese sitio, por exocitosis, la cual depende de calcio. En ratas anestesiadas (por lo menos en esa especie), tales neuronas se hallan inactivas en reposo o descargan estímulos con ritmos pequeños, irregulares (0.1 a 3 "espigas" por segundo). Sin embargo, es variable su respuesta a estímulos (fig. 18-8). La estimulación de los pezones genera una descarga sincrónica y de alta frecuencia de las neuronas productoras de oxitocina, después de un lapso importante de latencia; la descarga causa la liberación de un "pulso" de oxitocina y, como consecuencia, la expulsión de leche en las puérperas. Por otra parte, la estimulación de las neuronas que secretan vasopresina por algún elemento como la hemorragia, inicialmente incrementa de manera constante el ritmo y la velocidad de emisión de impulsos, seguidos de un patrón duradero de descarga fásica en la cual alternan periodos de descarga de alta frecuencia con otro de quiescencia eléctrica ("**descargas fásicas**"); estas últimas casi nunca muestran sincronía en las diferentes neuronas que secretan vasopresina. Su existencia está perfectamente adaptada para sostener un aumento duradero en la producción de vasopresina, a diferencia de la descarga sincrónica relativamente breve y de alta frecuencia, de las neuronas secretoras de oxitocina en reacción a la estimulación de los pezones.

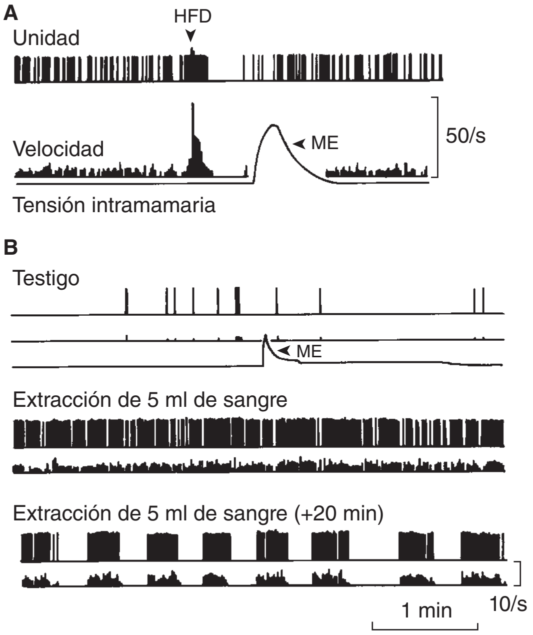


FIGURA 18-8 **Respuestas de neuronas magnocelulares a la estimulación.** Los trazos indican (registro individual extracelular) potenciales de acción, velocidades de descarga y tensión en el conducto intramamario. **A**) Respuesta de una neurona secretora de oxitocina; HDF descarga de alta frecuencia; ME, expulsión de leche. Los pezones fueron estimulados antes de que comenzara el registro. **B**) Respuestas de una neurona secretora de vasopresina, donde no se advierten cambios en la velocidad lenta de emisión de estímulos en respuesta a la estimulación de los pezones, y un incremento inmediato en la frecuencia de emisión de estímulos cuando se extrajeron 5 ml de sangre, seguido de la típica descarga fásica. (Con autorización de Wakerly JB: Hypothalamic neurosecretory function: Insights from electrophysiological studies of the magno-cellular nuclei. IBRO News 1985;4:15.)

VASOPRESINA Y OXITOCINA EN OTROS SITIOS

Las neuronas que secretan vasopresina se ubican en los núcleos supraquiasmáticos; la vasopresina y la oxitocina también se detectan en las terminaciones de neuronas que envían proyecciones desde los núcleos paraventriculares al tallo encefálico y la médula espinal. Las neuronas en cuestión al parecer participan en el control cardiovascular. Además, las gónadas y la corteza suprarrenal sintetizan las dos hormonas mencionadas, y la oxitocina se ha identificado en el timo. No se han definido las funciones de los péptidos en cuestión, en los órganos señalados.

Receptores de vasopresina

Se han identificado como mínimo, tres tipos de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B}, V_2. Todos ellos están acoplados a la proteína G. Los dos primeros tipos de receptores actúan por medio de la hidrólisis de fosfatidilinositol para incrementar la concentración intracelular de calcio. El último tipo de receptores actúa a través de G_s para aumentar los valores de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

Efectos de la vasopresina

La vasopresina, ante el hecho de que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por los riñones, ha recibido el nombre de **hormona antidiurética** (**ADH**). Ésta intensifica la permeabilidad de los conductos recolectores del riñón, para que el agua penetre al espacio intersticial hipertónico de las pirámides renales (cap. 38). De este modo, la orina se concentra y disminuye su volumen. Como consecuencia, el efecto global es la retención de agua, ante exceso de soluto; el resultado es la disminución de la tensión osmótica efectiva de los líquidos corporales. En ausencia de vasopresina, la orina es hipotónica (en comparación con el plasma), aumenta el volumen de dicho líquido y, como consecuencia, surge una pérdida neta de agua. El resultado es el incremento de la osmolalidad de los líquidos corporales.

Efectos de la oxitocina

En seres humanos, dicha hormona actúa principalmente en las glándulas mamarias y el útero, si bien al parecer interviene en la luteólisis (cap. 25). En el miometrio de la mujer, se ha identificado un receptor oxitocínico de tipo serpentino acoplado a la proteína G, y se ha hallado otro similar o idéntico en el tejido mamario y los ovarios; aquél activa los incrementos en los valores de calcio intracelular.

Reflejo de expulsión de leche

La oxitocina origina la contracción de las **células mioepiteliales**, células similares a las de músculo de fibra lisa, que revisten los conductos mamarios; tal fenómeno "expulsa" la leche de los alvéolos de la glándula mamaria de la puérpera, a conductos de mayor calibre (senos lactíferos) y de ahí al exterior del pezón (**expulsión de leche**). Muchas hormonas que actúan de manera concertada son las encargadas del crecimiento mamario, así como de la secreción de leche y el paso de ella a los conductos (cap. 25), pero la expulsión de líquido lácteo en casi todas las especies necesita de la participación de la oxitocina.

La salida de leche es desencadenada de modo normal por un reflejo neuroendocrino. En dicho reflejo intervienen los barorreceptores, los cuales abundan en la glándula mamaria y en particular alrededor del pezón. Los impulsos nacidos de ellos son transmitidos por vías táctiles somáticas a los núcleos supraóptico y paraventricular. La descarga de las neuronas que contienen oxitocina hace que la neurohipófisis secrete dicha hormona (fig. 18-8). El lactante que succiona del pezón de la madre estimula los barorreceptores y, con ello, los núcleos mencionados; es liberada la oxitocina y la leche pasa por presión a los senos lactóforos y de allí fluye a la boca del pequeño. En mujeres que amamantan a su hijo, la estimulación genital y la emocional también originan secreción de oxitocina y, a veces, la leche sale en chorros de las glándulas mamarias.

Otras acciones de la oxitocina

La oxitocina contrae el músculo de fibra lisa del útero, y la sensibilidad del mismo a dicha hormona es intensificada por el estrógeno e inhibida por la progesterona. El efecto inhibidor de esta última depende de una acción directa del esteroide en los receptores uterinos de oxitocina. A finales de la gestación, el útero se torna muy sensible a esta última y ello coincide con un incremento extraordinario en el número de receptores de dicha hormona y del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de dichos receptores (cap. 25). La secreción de oxitocina aumenta en el parto. Una vez dilatado el cuello uterino, el descenso del feto por el conducto de parto desencadena impulsos en los nervios aferentes, los cuales son retransmitidos a los núcleos supraóptico y ventricular; con ello, se secreta oxitocina suficiente para intensificar el parto (fig. 25-32). La cantidad de oxitocina plasmática es normal en el comienzo del parto. Es posible que el incremento extraordinario de los receptores de la hormona en ese lapso origine cifras normales de ella para desencadenar contracciones y así establecer un bucle de retroalimentación positiva. Sin embargo, también aumenta la cantidad de la hormona en el útero, y tal vez intervenga la que es producida localmente.

La oxitocina también puede actuar en el útero sin embarazo, para facilitar el transporte de espermatozoides. El paso de ellos por las vías genitales de la mujer hasta las trompas, sitio donde acaece la fecundación, depende no sólo de la habilidad motora del espermatozoide, sino también de las contracciones uterinas, por lo menos en algunas especies. La estimulación de genitales en el curso del coito origina la liberación de oxitocina, pero no se ha comprobado que sea ella la que desencadena las contracciones más bien especializadas del útero, para transportar los espermatozoides. La secreción de oxitocina se intensifica gracias a estímulos "suprafisiológicos" y, a semejanza de la vasopresina, es inhibida por el alcohol.

En varones, en el momento de la eyaculación, aumenta la concentración de oxitocina circulante; es posible que dicho incremento intensifique la contracción del músculo de fibra lisa del conducto deferente y, con ello, impulsa a los espermatozoides hacia la uretra.

CONTROL DE SECRECIONES DE LA ADENOHIPÓFISIS

HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

La adenohipófisis secreta seis hormonas: la **adrenocorticotrópica** (**ACTH, corticotropina**); la **tirotropina u hormona estimulante de tiroides** (**TSH**); **hormona del crecimiento, las hormonas**

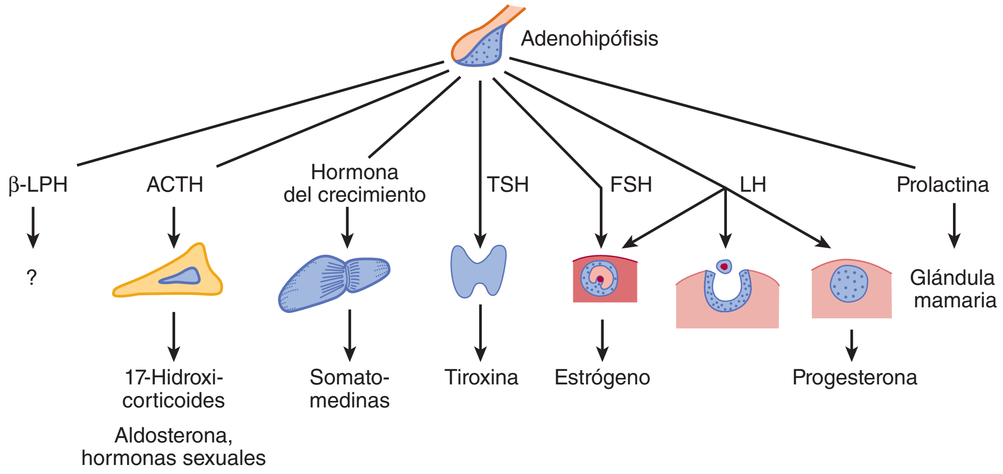


FIGURA 18-9 **Hormonas de la adenohipófisis.** En mujeres, la hormona estimulante de los folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH) actúan de manera seriada en el ovario para que crezca el folículo, haya ovulación y se forme y conserve el cuerpo amarillo. La prolactina estimula la lactancia. En varones, ambas hormonas controlan las funciones de los testículos. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; β-LPH, lipotropina β.

estimulante de los folículos (**FSH**) **y luteinizante** (**LH**), y la **prolactina** (**PRL**). La hormona lipotropina β (β-LPH), un polipéptido adicional, es secretada con la hormona adrenocorticotrópica, pero se desconoce su participación fisiológica. Las acciones de las hormonas adenohipofisarias se señalan en la figura 18-9 y se exponen en detalle sus funciones en los capítulos que tratan del sistema endocrino. El hipotálamo interviene como un órgano estimulador importante para regular la secreción de las hormonas adrenocorticotrópica, lipotropina β, estimulante de tiroides, de crecimiento, estimulante de los folículos y luteinizante. También regula la secreción de prolactina, pero su efecto en ese caso es más bien inhibidor y no estimulante.

NATURALEZA DEL CONTROL HIPOTALÁMICO

La secreción adenohipofisaria es controlada por sustancias químicas que transcurren por el sistema porta hipofisario, que va del hipotálamo a la hipófisis; ellas han sido llamadas factores de liberación o de inhibición, pero hoy en día se les llama **hormonas hipofisiotrópicas**, término que al parecer es adecuado, porque son secretadas a la corriente sanguínea y actúan a distancia desde su sitio de origen. Cantidades pequeñas se fugan a la circulación general, pero se hallan en gran concentración en la sangre del sistema porta hipofisario.

HORMONAS HIPOFISIOTRÓPICAS

Se han identificado seis hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras (fig. 18-10): **hormona liberadora de corticotropina** (**CRH**); **hormona liberadora de tirotropina** (**TRH**) y **hormona liberadora de la hormona del crecimiento** (**GHRH**); **hormona inhibidora de la hormona del crecimiento** (**GIH**), llamada hoy **somatostatina**; **hormona liberadora de la hormona luteinizante** (**LHRH**), conocida generalmente como **hormona liberadora de gonadotropina** (**GnRH**), y la **hormona inhibidora de la prolactina** (**PIH**). Además, extractos hipotalámicos contienen actividad liberadora de prolactina, y se ha planteado la existencia de una **hormona liberadora de prolactina** (**PRH**). La hormona liberadora de tirotropina, el péptido intestinal vasoactivo y otros polipéptidos en el hipotálamo estimulan la secreción de prolactina, pero no se sabe si uno o más de ellos es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. En fechas recientes, se aisló de la adenohipófisis un receptor "huérfano", y la búsqueda de su ligando permitió aislar un polipéptido hipotalámico de 31 aminoácidos del ser humano; dicha sustancia estimulaba la

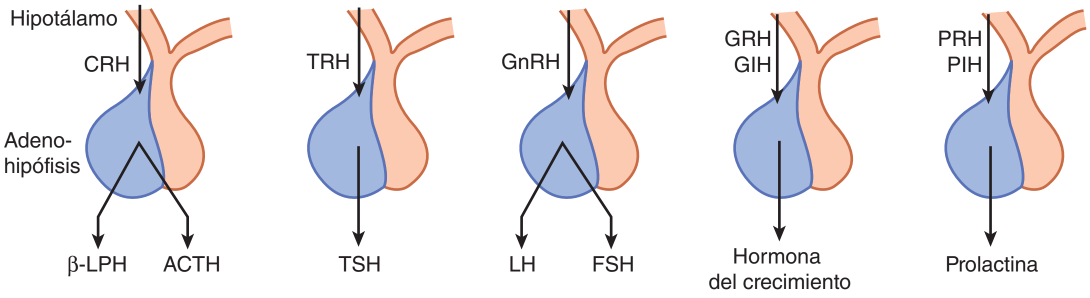


FIGURA 18-10 **Efectos de las hormonas hipofisiotrópicas en la secreción de hormonas adenohipofisarias.** CRH, hormona liberadora de corticotropina; β-LPH, lipotropina β; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de tiroides; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante de los folículos; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GIH, hormona inhibidora de la hormona del crecimiento; PRH, hormona liberadora de prolactina; PIH, hormona inhibidora de prolactina.

TRh	(piro)Glu-His-Pro-NH_2
GnRH	(piro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2
	S ——————————————— S
Somatostatina	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
CRH	Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH_2
GHRH	Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH_2
PIH	Dopamina

FIGURA 18-11 **Estructura de las hormonas hipofisiotrópicas en seres humanos.** La preprosomatostatina es modificada hasta generar un tetradecapéptido (somatostatina 14 [SS14], señalada arriba), y también un polipéptido que contiene 28 residuos aminoácidos (SS28). TRH, hormona liberadora de tirotropina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; PIH, hormona inhibidora de prolactina.

secreción de prolactina al actuar en el receptor adenohipofisario, pero se necesitan más investigaciones para identificar si es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. La hormona liberadora de gonadotropina estimula la secreción de hormona estimulante de los folículos y también la de hormona luteinizante y, por ello, es poco probable que exista una hormona independiente que libere hormona estimulante de los folículos.

En la figura 18-11, se señalan las estructuras de las seis hormonas hipofisiotrópicas definidas. Se conocen las estructuras de los genes y de las preprohormonas correspondientes a hormona liberadora de tirotropina, hormona liberadora de gonadotropina, somatostatina, hormona liberadora de corticotropina, y hormona liberadora de la hormona de crecimiento. La forma preproTRH contiene seis copias de hormona liberadora de tirotropina. Otras preprohormonas pueden contener otros péptidos hormonalmente activos, además de las hormonas hipofisiotrópicas.

La zona donde se secretan las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas es la eminencia media del hipotálamo, región que contiene pocos pericariones, pero las terminaciones nerviosas se encuentran muy cerca de las asas capilares, de las cuales nacen los vasos porta.

En la figura 18-12, se incluyen los sitios de los pericariones de neuronas que establecen proyecciones con la capa externa de la eminencia media y que secretan las hormonas hipofisiotrópicas; en ella también se señala el sitio de las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina. Las neuronas que descargan hormona liberadora de gonadotropina están situadas principalmente en el área preóptica medial; las que secretan somatostatina se hallan en los núcleos paraventriculares y las que producen hormona liberadora de tirotropina y hormona liberadora de corticotropina se encuentran en las zonas mediales de los núcleos paraventriculares; las que secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento y dopamina están en los núcleos arqueados.

Un número importante, o tal vez todas, de las hormonas hipofisiotrópicas interviene en la secreción de varias de las hormonas adenohipofisarias (fig. 18-10). En párrafos anteriores, se mencionó la actividad estimulante de la hormona estimulante de los folículos propia de la hormona liberadora de gonadotropina. La hormona liberadora de tirotropina estimula la secreción de prolactina y de hormona estimulante de tiroides. La somatostatina inhibe la secreción de esta última y también la de la hormona del crecimiento. Normalmente no impide la secreción de otras hormonas adenohipofisarias, pero anula la secreción anormalmente mayor de hormona adrenocorticotrópica en sujetos con el síndrome de Nelson. La hormona liberadora de corticotropina estimula la secreción de ACTH y de lipotropina β.

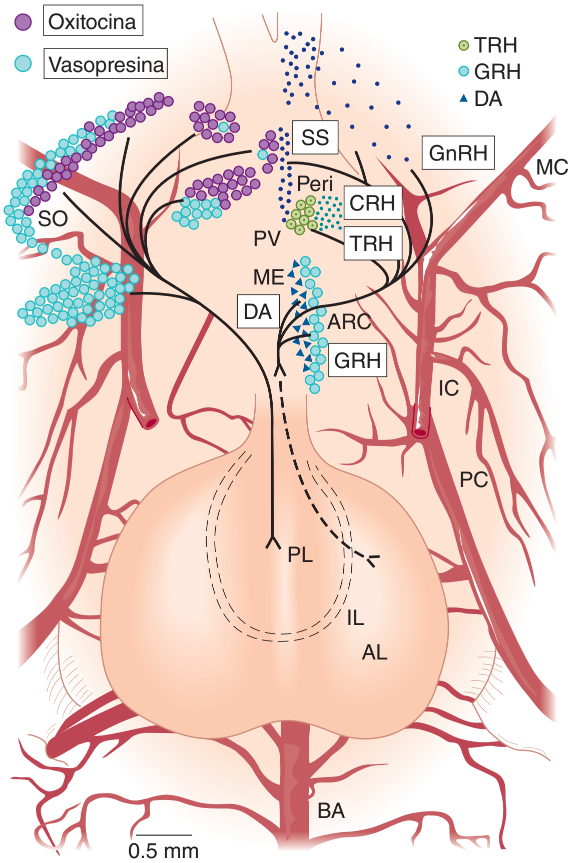


FIGURA 18-12 **Sitio de los pericariones de las neuronas que secretan hormonas hipofisiotrópicas, en proyección ventral del hipotálamo y la hipófisis de la rata.** AL, lóbulo anterior; ARC, núcleo arqueado; BA, tronco basilar; DA, dopamina; IC, arteria carótida interna; IL, lóbulo intermedio; MC, arteria cerebral media; ME, eminencia media; PC, arteria cerebral posterior; Peri, núcleo periventricular; PL, lóbulo posterior; PV, núcleo paraventricular; SO, núcleo supraóptico. TRH, hormona liberadora de tirotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; TRH, hormona liberadora de tirotropina. Los nombres de las hormonas están dentro de rectángulos y cuadrados. (Cortesía de LW Swanson y de ET Cunningham Jr.)

Las hormonas hipofisiotrópicas actúan como neurotransmisoras en otras partes del encéfalo, la retina y el sistema nervioso autónomo (cap. 7). Además, la somatostatina está presente en los islotes pancreáticos (cap. 21); los tumores pancreáticos secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento y, en las vías gastrointestinales, se identifican somatostatina y hormona liberadora de tirotropina (cap. 26).

Los receptores de muchas de las hormonas hipofisiotrópicas son serpentinos y acoplados a proteínas G. Se han identificado dos receptores humanos de hormona liberadora de corticotropina: hCRH-RI y hCRH-RII; este último difiere del primero porque tiene 29 aminoácidos en su primer bucle citoplásmico. No se ha definido la importancia fisiológica de hCRH-RII, si bien se le ha identificado en muchas zonas del cerebro. Además, una **proteína fijadora de hormona liberadora de corticotropina** en la circulación periférica inactiva esta hormona. Se le identifica también en el citoplasma de células corticotrópicas en la adenohipófisis y, en ese sitio, tal vez participe en la internalización por receptores. Sin embargo, no se ha identificado la acción fisiológica exacta de tal proteína. Otras hormonas hipofisiotrópicas no cuentan con proteínas de fijación conocidas.

IMPORTANCIA Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La investigación que busca definir las múltiples funciones reguladoras neuroendocrinas del hipotálamo es importante porque coadyuva la explicación de la manera en que la secreción endocrina se ajusta y adapta a las exigencias del entorno cambiante. El sistema nervioso recibe información de cambios en los medios interno y externo, a través de los órganos de los sentidos; realiza ajustes a tales cambios por medio de mecanismos efectores que abarcan los movimientos somáticos, así como modificaciones en la rapidez de secreción de hormonas.

Las manifestaciones de enfermedades hipotalámicas incluyen anomalías neurológicas, cambios endocrinos y alteraciones metabólicas, como la hiperfagia y la hipertermia.

En el cuadro 18-2, se incluyen las frecuencias relativas de signos y síntomas de las enfermedades de esa zona en una gran serie de casos. El clínico tendrá presente siempre la posibilidad de alteraciones hipotalámicas al valorar a toda persona con disfunción hipofisaria, en particular las que muestran deficiencias aisladas de hormonas hipofisiotrópicas.

Un cuadro patológico de considerable interés en este contexto es el **síndrome de Kallmann**, la combinación de hipogonadismo por concentraciones pequeñas de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipogonadotrópico**), con **hiposmia** o **anosmia**, las cuales son la pérdida parcial o completa del olfato. En el embrión, las neuronas que producen hormona liberadora de gonadotropina se desarrollan en las vías nasales y ascienden a los nervios olfatorios para seguir su trayectoria hasta el hipotálamo. Si anomalías congénitas de las vías mencionadas impiden la migración que se señala, las neuronas encargadas de la hormona liberadora de gonadotropina no llegan al hipotálamo y tampoco durante la pubertad hay maduración de las gónadas. El síndrome es más habitual en varones y, en muchos casos, depende de la mutación del gen *KALIG1,* el cual se halla en el cromosoma X y codifica lo que al parecer es una molécula adhesiva necesaria para el desarrollo normal del nervio olfatorio, a través del cual las neuronas que generan hormona liberadora de gonadotropina migran al encéfalo. Sin embargo, dicho síndrome afecta a mujeres y quizá sea causado por otras alteraciones genéticas.

CUADRO 18-2 **Síntomas y signos en la necropsia de 60 sujetos con enfermedad hipotalámica**

Síntomas y signos	Porcentaje de casos
Signos endocrinos y metabólicos	
Pubertad temprana	40
Hipogonadismo	32
Diabetes insípida	35
Obesidad	25
Anomalías de la regulación térmica	22
Emaciación	18
Bulimia	8
Anorexia	7
Signos neurológicos	
Signos oculares	78
Déficit de vías piramidales y sensitivas	75
Cefalea	65
Signos extrapiramidales	62
Vómito	40
Trastornos psíquicos, episodios de ira, etc.	35
Somnolencia	30
Crisis convulsivas	15

Tomado de Bauer HG: Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. J Clin Endocrinol 1954;14:13. Consúltese también: Kahana L, et al: Endocrine manifestations of intracranial extrasellar lesions. J Clin Endocrinol 1962;22:304.

REGULACIÓN TÉRMICA

El organismo genera calor por medio del ejercicio muscular, la asimilación de alimentos y por todos los procesos vitales que contribuyen al metabolismo basal (cap. 27). El cuerpo pierde energía por radiación, conducción y vaporización de agua en las vías respiratorias y en la piel. Por la orina y las heces, también se disipan cantidades pequeñas de calor. La temperatura corporal es la consecuencia del equilibrio entre la producción y la pérdida calóricas. La rapidez de las reacciones químicas varía con la temperatura; los sistemas enzimáticos corporales tienen límites térmicos muy estrechos, en los que funcionan de manera óptima; por ambas razones, las funciones corporales dependen de que la temperatura del cuerpo se mantenga en un nivel relativamente constante.

Los invertebrados casi nunca ajustan su temperatura corporal y comparten la de su entorno. En los vertebrados, han evolucionado los mecanismos para conservar la temperatura del organismo, por medio de ajustes en la generación y la pérdida calóricas. En los reptiles, los anfibios y los peces, los mecanismos de ajuste son relativamente rudimentarios, razón por la cual se ha llamado a dichas especies **poiquilotérmicas**, es decir, de sangre fría, porque su temperatura corporal fluctúa enormemente. En las aves y los mamíferos, animales **homeotérmicos**, opera un grupo de respuestas reflejas integradas primordialmente en el hipotálamo, para conservar la temperatura corporal dentro de límites estrechos, a pesar de fluctuaciones amplias en la temperatura ambiental. Los mamíferos que hibernan constituyen una excepción parcial. En el lapso en que están despiertos son homeotérmicos, pero en la hibernación disminuye su temperatura.

TEMPERATURA CORPORAL NORMAL

En el caso de los animales homeotermos, la temperatura real en la que se conserva el organismo varía de una especie a otra y, en menor medida, de un individuo a otro. En los seres humanos, la cifra normal de la temperatura medida en la boca es de 37°C (98.6°F), pero en una gran serie de adultos jóvenes normales, la temperatura matinal en la boca fue de 36.7°C en promedio, con una desviación estándar de 0.2°C. Por lo comentado, cabría esperar que 95% de todos los adultos jóvenes tenga en la mañana una temperatura de 36.3 a 37.1°C en la boca (97.3 a 98.8°F; media ± 1.96 desviaciones estándar; consúltese el Apéndice). Zonas diversas del cuerpo muestran temperaturas diferentes y la magnitud de tal diferencia entre ellas cambia con la temperatura ambiental (fig. 18-13). En general, las extremidades son más frías que el resto del organismo. La temperatura del escroto está regulada finamente a 32°C; la del recto representa la que priva en el interior del cuerpo y varía poco con las modificaciones de la temperatura del entorno. La temperatura en la boca es 0.5°C menor en comparación con la del recto, pero es modificada por muchos factores, como la ingestión de líquidos calientes o fríos, masticar chicle, fumar y la respiración por la boca.

La temperatura central normal del ser humano muestra una fluctuación circadiana regular de 0.5 a 0.7°C. En personas que duermen por la noche y están despiertas durante el día (incluso si están hospitalizadas y en reposo), la temperatura alcanza su mínimo a las 6:00 horas y su máximo en la noche (fig. 18-14). La temperatura llega a su valor más bajo durante el sueño, es un poco mayor en el sujeto despierto pero relajado, y aumenta con la actividad. En las mujeres, una variación adicional cíclica mensual se caracteriza por incremento de la temperatura basal en el momento de la ovulación (fig. 25-38). La regulación térmica es menos precisa en niños de corta edad y éstos pueden mostrar normalmente una temperatura que sea 0.5°C o más por arriba de la norma establecida para los adultos.

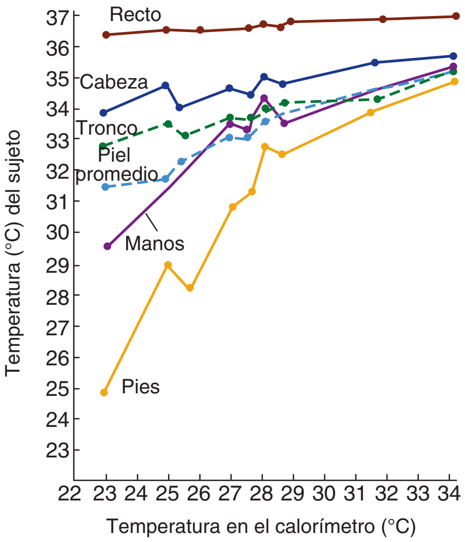


FIGURA 18-13 **Temperaturas de diversas zonas del cuerpo de un sujeto desnudo, expuesto a temperaturas ambiente, en un calorímetro.** (Con autorización de Hardy JD, DuBois EF: Basal metabolism, radiation, convection and vaporization at temperatures of 22-35°C. J Nutr 1938;15:477.)

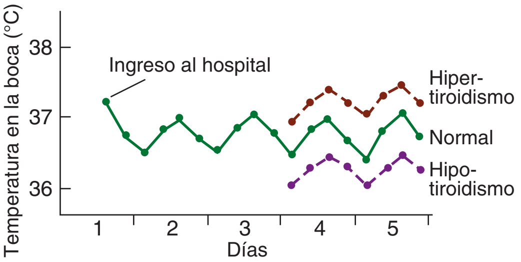


FIGURA 18-14 **Registro típico de la temperatura de un paciente hospitalizado que no tenía enfermedad febril alguna.** Se observa el aumento leve de la temperatura por la excitación y la aprensión en el momento de ser hospitalizado, y el ciclo circadiano regular de la temperatura.

En el ejercicio, el calor generado por la contracción muscular se acumula en el cuerpo y la temperatura rectal casi siempre aumenta incluso a 40°C (104°F); tal incremento proviene en parte de la incapacidad de los mecanismos de disipación de calor para “anular” el aumento extraordinario en la cantidad de calor producida, pero algunos datos sugieren que, además, se eleva la temperatura corporal, con lo cual se activan durante el ejercicio los mecanismos de disipación calórica. Asimismo, la temperatura corporal aumenta moderadamente durante la excitación emocional, quizá por la tensión inconsciente de los músculos. Si el metabolismo es intenso como en el hipertiroidismo, el incremento constante puede llegar a 0.5°C; si el metabolismo es menor, como en el hipotiroidismo, la temperatura disminuye (fig. 18-14). Algunos adultos al parecer normales tienen de modo constante temperatura por arriba de los límites “fisiológicos” (hipertermia constitucional).

PRODUCCIÓN DE CALOR

La producción de calor y el equilibrio (balance) energético se describen en el capítulo 27. Diversas reacciones químicas básicas contribuyen a la producción calórica en todo momento. La ingestión de alimentos intensifica la termogénesis, por la acción dinámica específica de los alimentos (cap. 27), pero la principal fuente de calor es la contracción del músculo de fibra estriada (cuadro 18-3). La generación de calor quizá varíe con arreglo a mecanismos endocrinos, si la persona no ingiere alimentos ni hace ejercicio muscular. La adrenalina y la noradrenalina dan lugar a un incremento rápido pero breve en la producción térmica; las hormonas tiroideas originan un aumento de evolución lenta pero duradera. Además, la descarga simpática se reduce durante el ayuno y aumenta durante el consumo de alimentos.

Una fuente importante de calor, sobre todo en lactantes, es la **grasa parda**; tal tejido tiene un metabolismo intenso y su función termógena ha sido comparada con la de una manta eléctrica.

CUADRO 18-3 Producción y pérdida calóricas corporales

El calor corporal es producido por:	
Procesos metabólicos básicos	
Ingestión de alimentos (acción dinámica específica)	
Actividad muscular	
El cuerpo pierde calor por:	**Porcentaje de calor perdido a 21°C**
Radiación y conducción	70
Vaporización del sudor	27
Respiración	2
Micción y defecación	1

PÉRDIDA DE CALOR

En el cuadro 18-3, se listan los fenómenos por los cuales el organismo pierde calor cuando la temperatura ambiente es menor que la corporal. La **conducción** es el intercambio calórico entre objetos o sustancias con temperaturas diferentes, cuando están en contacto mutuo. Una característica básica de tal fenómeno es que las moléculas de los objetos se encuentran en movimiento y la magnitud de éste es proporcional a la temperatura; las moléculas mencionadas chocan con las de objetos más fríos y les transfieren energía calórica. El grado de calor transferido es proporcional a la diferencia térmica entre los objetos en contacto (**gradiente térmico**). La conducción es facilitada por la **convección**, que es el desplazamiento de moléculas lejos del área de contacto. Por ejemplo, un objeto en contacto con el aire con temperatura diferente, modifica la densidad de este último y dado que el aire caliente asciende y el frío desciende, entra en contacto con el objeto una nueva "bocanada" de aire. Por supuesto, la convección se facilita enormemente si el objeto se desplaza en el medio que lo rodea o este último pasa sobre el objeto, verbigracia, cuando una persona nada en agua o un ventilador eléctrico hace que circule aire en una habitación. La **radiación** es la transferencia de calor por rayos electromagnéticos infrarojos de un objeto a otro con temperatura diferente, con el cual no está en contacto. Si una persona se halla en un entorno frío, pierde calor por conducción al aire que la rodea y por radiación a los objetos fríos vecinos. Por lo contrario, por supuesto, el calor es transferido a una persona y aumenta la carga térmica por tales procesos, cuando la temperatura externa es mayor que la corporal. Es importante destacar que a causa de la radiación, una persona puede sentir escalofrío en una estancia con paredes frías a pesar de que prive dentro de ella calor relativo. En un día frío pero soleado, el calor del sol reflejado de objetos brillantes ejerce un notable efecto de calentamiento. Por ejemplo, el calor que la nieve refleja es el que permite a los deportistas esquiar con ropas relativamente ligeras a pesar de que la temperatura del aire sea menor que la de congelación.

La conducción se produce desde la superficie de un objeto a la de otro; por esa causa, la temperatura cutánea es el elemento que gobierna en gran medida la magnitud de la pérdida o ganancia de calor por el cuerpo. El grado de calor que llega a la piel desde tejidos profundos varía con los cambios de la corriente sanguínea a la capa cutánea. Cuando se dilatan los vasos de la piel, permanece en ella la sangre caliente, en tanto en la vasoconstricción máxima, el calor es retenido en el interior del organismo. La velocidad y el grado con los cuales es transferido el calor desde los tejidos profundos a la piel recibe el nombre de **conductancia hística**. Las aves tienen una "capa" de pluma muy cerca de la piel y muchos mamíferos también poseen otra notable de pelo o cerdas. El calor es conducido desde la piel al aire atrapado en la capa mencionada y, de dicho aire, al exterior. Si aumenta el espesor de la capa de aire "atrapado" al esponjar las plumas o al enderezarse los pelos (**horripilación**), disminuye la transferencia térmica a través de dicha capa y aminoran las pérdidas calóricas (o en un entorno cálido hay ganancia calórica). La "carne de gallina" es el resultado de la horripilación en seres humanos y constituye una manifestación visible de la contracción de los músculos piloerectores, inducida por frío, unidos a la cantidad relativamente pequeña de pelos o cerdas. Por lo regular, las personas complementan la capa de cabello con una o más capas de ropas. El calor es conducido desde la piel a la capa de aire "atrapado" por los vestidos, que sigue su trayectoria, desde el interior hasta su cara externa y de esta última al exterior. La magnitud de la transferencia calórica a través de los vestidos, que está en función de su contextura y espesor, es el elemento determinante de la percepción del calor o del frío que se tiene con las ropas, pero también son importantes otros factores, en particular el espesor de la capa de aire cálido atrapado. Las ropas oscuras absorben calor radiado y las claras lo reflejan y lo devuelven al exterior.

La vaporización de agua en la piel y las mucosas de la boca y las vías respiratorias constituye otro proceso decisivo de transferencia de calor desde el cuerpo en los seres humanos y otros animales que sudan. La vaporización de un gramo de agua "elimina" 0.6 kcal de calor, aproximadamente. En todo momento se vaporiza una cantidad de agua que ha sido llamada **pérdida insensible**, la cual es, en promedio, de 50 ml/h en seres humanos. Al aumentar la secreción de sudor, el grado de su vaporización depende de la humedad del entorno. Un hecho frecuente es que una persona siente más calor en un día húmedo, y ello se debe en parte a que disminuye la vaporización de su sudor, pero incluso en situaciones en que dicho fenómeno es completo, la persona en un entorno húmedo siente más calor en comparación con quien se encuentra en un medio seco. Se desconoce la causa de tal diferencia, pero al parecer depende del hecho de que en el entorno húmedo el sudor se extiende en una zona mayor de la piel, antes de evaporarse. Durante el ejercicio muscular en un entorno cálido, la secreción de sudor llega a ser incluso de 1 600 ml/h y, en una atmósfera seca, gran parte del sudor se vaporiza. Como consecuencia, la pérdida calórica por vaporización del agua varía de 30 a más de 900 kcal/h.

Algunos mamíferos pierden calor por el **jadeo**; esta respiración rápida y superficial incrementa notablemente la vaporización de agua en boca y vías respiratorias y, con ello, la cantidad de calor perdido. La respiración es superficial y, por esta razón, es poco el cambio que ésta genera en la composición del aire alveolar (cap. 35).

La contribución relativa de cada uno de los procesos mencionados donde ocurre transferencia calórica desde el cuerpo (cuadro 18-3), varía con la temperatura ambiental. En una temperatura de 21°C, la vaporización corresponde a un componente pequeño en la persona en reposo. Conforme la temperatura ambiente se acerca a la corporal, disminuyen las pérdidas por radiación y aumentan las originadas por vaporización.

MECANISMOS TERMORREGULADORES

Las respuestas termorreguladoras reflejas y semirreflejas en seres humanos se describen en el cuadro 18-4; éstas comprenden modificaciones somáticas, endocrinas, conductuales y las originadas en el sistema autónomo. Un grupo de respuestas intensifica la pérdida calórica y disminuye la generación de calor; el otro origina el fenómeno contrario. En general, la exposición al calor estimula el primer grupo de reacciones e inhibe el segundo, en tanto la exposición al frío genera el fenómeno contrario.

Acurrucarse "en un ovillo o pelota" es una reacción al frío frecuente de los animales y tiene su equivalente en la posición que adoptan algunas personas al permanecer en un lecho frío. El acurrucamiento disminuye la superficie corporal expuesta al entorno. El escalofrío es una respuesta involuntaria de los músculos de fibra estriada, pero el frío también genera un incremento general semiconsciente de la actividad motora. Entre los ejemplos se hallan el pataleo y el subir y bajar escaleras en un día frío. La mayor secreción de catecolaminas constituye una respuesta endocrina importante al frío. Los ratones que no sintetizan noradrenalina ni adrenalina porque se les "anuló" o eliminó el gen de la dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío. Su vasoconstricción es deficiente y no pueden incrementar la termogénesis en el tejido adiposo pardo, por medio de UCP 1. El frío intensifica la secreción de hormona estimulante de tiroides y el calor la reduce en animales de laboratorio, pero los cambios en la secreción de la hormona tiroestimulante generados por el frío en seres humanos adultos son pequeños y de poca importancia. Todo mundo sabe que en un clima cálido, disminuye la actividad porque "hace demasiado calor como para moverse".

Los ajustes termorreguladores comprenden respuestas locales y otras de tipo reflejo más generales. Cuando los vasos cutáneos se enfrían, se tornan más sensibles a las catecolaminas y se contraen las arteriolas y las venillas; dicho efecto local del frío "aleja" de la piel la sangre. Otro mecanismo termoconservador importante en animales que viven en agua fría, es la transferencia térmica de la sangre arterial a la venosa en las extremidades. Las venas profundas (**venas comitantes**) transcurren de forma paralela muy cerca de las arterias que llevan sangre a las extremidades, y de ese modo hay transferencia calórica de la sangre arterial caliente que va a las extremidades, a la sangre venosa fría que llega desde ellas (**intercambio a contracorriente**) (cap. 38); este fenómeno conserva frías las puntas de las extremidades, pero impide la pérdida del calor corporal.

Las respuestas reflejas activadas por el frío son controladas por la zona posterior del hipotálamo; las activadas por calor, lo son más bien por la zona anterior de dicho órgano, aunque se presenta moderada termorregulación contra el calor incluso después de descerebración a nivel del mesencéfalo rostral. La estimulación de la porción anterior del hipotálamo origina vasodilatación y sudor cutáneos, y las lesiones de dicha zona originan hipertermia, y la temperatura rectal a veces alcanza 43°C (109.4°F). La estimulación de la zona posterior del hipotálamo ocasiona escalofríos y, si el animal muestra alguna lesión en dicha zona, su temperatura corporal disminuye y se acerca a la del entorno.

CUADRO 18-4 Mecanismos termorreguladores

Mecanismos activados por el frío
Escalofríos
Hambre
Mayor actividad voluntaria
Mayor secreción de noradrenalina y adrenalina
Menor pérdida calórica
Vasoconstricción cutánea
"Acurrucarse como ovillo"
Horripilación
Mecanismos activados por el calor
Mayor pérdida calórica
Vasodilatación cutánea
Sudación
Taquipnea
Menor producción de calor
Anorexia
Apatía e inercia

AFERENTES

Se ha dicho que el hipotálamo integra la información de la temperatura corporal que le llega de receptores sensitivos (de manera predominante los criorreceptores) presentes en piel, tejidos profundos, médula espinal, zonas extrahipotalámicas del cerebro, y del propio hipotálamo. De los cinco impulsos de entrada mencionados, cada uno aporta, en promedio, 20% de la información que es integrada. Se conocen temperaturas centrales "límite" correspondientes a cada una de las respuestas termorreguladoras y, cuando el nivel umbral se alcanza, se desencadena la respuesta. Las cifras umbrales son de: 37°C para la sudación y la vasodilatación; 36.8°C para la vasoconstricción; 36°C para la termogénesis química y 35.5°C para el escalofrío.

FIEBRE

La fiebre tal vez sea el signo definitorio más antiguo y universal de enfermedad. Aparece no sólo en mamíferos, sino también en aves, reptiles, anfibios y peces. Cuando surge en animales homeotérmicos, los mecanismos termorreguladores se comportan como si se ajustaran para conservar la temperatura corporal a un nivel mayor que el normal, es decir, "como si se reajustara el termostato" a una nueva temperatura por encima de 37°C. Los receptores térmicos envían señales de que la temperatura real está por debajo del nuevo punto "reajustado" y se activan los mecanismos termógenos; ello suele originar sensaciones de frío por vasoconstricción cutánea y, a veces, escalofríos suficientes para que el cuerpo comience a temblar; sin embargo, la naturaleza de la respuesta depende de la temperatura ambiente. El incremento térmico en animales de experimentación a los que se inyecta un pirógeno depende más bien de la mayor termogénesis, del hecho que la persona esté en un entorno frío, y sobre todo de la menor pérdida calórica si se halla en un entorno cálido.

La patogenia de la fiebre se resume en la figura 18-15. Las toxinas generadas por bacterias, como las endotoxinas, actúan en monocitos, macrófagos y células de Kupffer para producir citocinas que se desempeñan como **pirógenos endógenos** (**EP**). Se conocen datos convincentes de que actúan independientemente sustancias como IL-1β, IL-6, β-IFN, γ-IFN y TNF-α (cap. 3) para producir fiebre. Las citocinas señaladas son polipéptidos y es poco probable que las circulantes penetren en el cerebro. En vez de ello, las pruebas sugieren que actúan en el órgano vasculoso de la lámina terminal, uno de los órganos periventriculares (cap. 34); ello a su vez activa el área preóptica del hipotálamo. Las citocinas también son producidas por células del sistema nervioso central (SNC), cuando son estimuladas por infección, y quizá tengan actividad directa en los centros termorreguladores.

La fiebre generada por las citocinas probablemente proviene de la liberación local de prostaglandinas en el hipotálamo, pues la inyección de tal sustancias en esa zona origina incremento térmico. Además, en el hipotálamo se ejerce directamente el efecto antipirético de la aspirina y este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandina. La prostaglandina E2 (PGE_2) es una de las prostaglandinas que origina fiebre; actúa en cuatro subtipos de receptores de ella, como son EP_1, EP_2, EP_3 y EP_4 y la "eliminación" del receptor EP_3 anula la respuesta febril a PGE_2, IL-1β y el lipopolisacárido bacteriano (LPS).

No se ha definido con certeza si la fiebre es beneficiosa para el organismo. Posiblemente lo sea, porque ha evolucionado y persistido como respuesta a las infecciones y otras enfermedades. Muchos microorganismos proliferan mejor dentro de límites relativamente estrechos de la temperatura y, al haber hipertermia, su proliferación queda inhibida. Además, al aumentar la temperatura corporal se incrementa la producción de anticuerpos. Antes de contar con los antibióticos, se inducía fiebre de modo artificial para el tratamiento de la neurosífilis y tal medida era beneficiosa. La hipertermia es útil en sujetos infectados de carbunco, neumonía neumocócica, lepra y varios trastornos por hongos, rickettsias y virus. La hipertermia también lentifica la proliferación de algunos tumores. Sin embargo, las temperaturas muy grandes son dañinas; la que rebasa 41°C en el recto (106°F) por lapsos largos origina a veces daño permanente en el cerebro. Si la temperatura excede 43°C, surge siriasis (golpe de calor) y la persona muere.

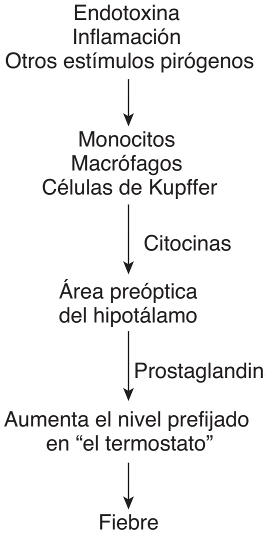


FIGURA 18-15 **Patogenia de la fiebre.**

En la **hipertermia maligna**, algunas mutaciones del gen que codifica el receptor de rianodina (cap. 5) permiten la liberación excesiva de calcio durante la contracción muscular activada por algún factor suprafisiológico lesivo (estrés); ello a su vez origina contracturas musculares, mayor metabolismo de músculos y un gran incremento en la generación de calor por dichos órganos. La mayor producción calórica hace que aumente de manera extraordinaria la temperatura corporal, todo lo cual culmina en la muerte si no es tratada.

Surgen también fiebres periódicas en personas con mutaciones del gen de **pirina**, proteína en los neutrófilos; con las del gen de la mevalonato cinasa, enzima que interviene en la síntesis de colesterol y con las del gen del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) de tipo 1, que participa en las respuestas inflamatorias. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual los tres productos génicos mutantes originan fiebre.

HIPOTERMIA

En mamíferos que hibernan, la temperatura corporal disminuye a cifras bajas sin causar efectos nocivos demostrables, cuando están en la fase de despertamiento ulterior; dicha observación fue el punto de partida de experimentos sobre la hipotermia inducida. Si la piel o la sangre son enfriadas a un nivel suficiente para disminuir la temperatura corporal en animales que no hibernan y, en seres humanos, se lentifican los fenómenos metabólicos y fisiológicos. Son muy lentas las frecuencias de la respiración y el corazón; se reduce la presión arterial y el sujeto cae en inconsciencia. Si la temperatura rectal se acerca a 28°C, se pierde la habilidad de recuperar de manera espontánea la temperatura normal, pero el sujeto todavía vive y si se calienta con una fuente externa, recupera su estado normal. Cuando se toman medidas para evitar la formación de cristales de hielo en los tejidos, en los animales de experimentación puede disminuirse la temperatura corporal por debajo de la congelación, sin ocasionar daño detectable cuando el animal es calentado más adelante.

Los seres humanos toleran temperaturas corporales de 21 a 24°C (70 a 75°F) sin mostrar efectos lesivos permanentes y la hipotermia inducida se ha utilizado en cirugía. Por otra parte, la hipotermia accidental por exposición duradera al aire o al agua fríos es un trastorno grave que obliga a vigilancia cuidadosa y calentamiento rápido.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Entre el hipotálamo y la neurohipófisis, existen conexiones nerviosas y hay otras de tipo vascular entre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- En muchos animales, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la vasopresina y la oxitocina. La primera incrementa la permeabilidad de los conductos recolectores de los riñones, al agua y, con ello, se concentra la orina. La segunda actúa en las glándulas mamarias (lactancia) y en el útero (contracción).

- La adenohipófisis secreta seis hormonas: adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina), hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina), del crecimiento o somatotropina, estimulante de los folículos (FSH), luteinizante (LH) y prolactina (PRL).
- En el hipotálamo están integrados otros mecanismos complejos del sistema autónomo que conservan la constancia química y térmica del medio interno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La sed es estimulada por
   A) incrementos de la osmolalidad y el volumen plasmáticos
   B) incremento de la osmolalidad plasmática y disminución del volumen plasmático
   C) disminución de la osmolalidad plasmática y aumento del volumen plasmático
   D) reducción de la osmolalidad y el volumen plasmático
   E) inyección de vasopresina en el hipotálamo

2. Cuando una persona está desnuda en una estancia donde la temperatura del aire es de 21°C (69.8°F) y la humedad de 80%, el cuerpo pierde la mayor cantidad de calor por
   A) intensificación del metabolismo
   B) respiración
   C) micción
   D) vaporización del sudor
   E) radiación y conducción

En las preguntas 3 a 8, elija la letra A si el tema está vinculado con (a) del renglón inferior; B si el punto está relacionado con (b) del renglón inferior, C si el tema esta vinculado con (a) y (b) y D si (a) y (b) no están relacionados.

(a) Receptores V_{1A} de vasopresina
(b) Receptores V_2 de vasopresina

3. Activación de G_S
4. Vasoconstricción
5. Incremento en el nivel intracelular de trifosfato de inositol
6. Desplazamiento de la acuaporina
7. Proteinuria
8. Expulsión de leche

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ: Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. J Neuroendocrinol. 2008;20:764.

Lamberts SWJ, Hofland LJ, Nobels FRE: Neuroendocrine tumor markers. Front Neuroendocrinol 2001;22:309.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin 2008;37:213.

McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.

CAPÍTULO

19

Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos de memoria a largo plazo.
- Definir: plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (LTP), depresión a largo plazo (LTD), habituación y sensibilización, y los mecanismos por los que intervienen en el aprendizaje y la memoria.
- Señalar las partes del cerebro que al parecer intervienen en la memoria en los mamíferos, y resumir la posible participación de cada uno en la génesis y el almacenamiento de la memoria.
- Describir las anomalías de la estructura y la función del cerebro, observadas en la enfermedad de Alzheimer.
- Definir los términos: hemisferio categórico y representacional, así como resumir las diferencias entre ambas estructuras.
- Señalar las diferencias entre afasia fluida y no fluida, y explicar cada tipo con base en su fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

La creación y la disponibilidad amplia de técnicas, como **tomografía por emisión de positrones** (PET)**; imágenes por resonancia magnética funcional** (**fMRI**) y otras más han revolucionado los conocimientos de la función encefálica de los seres humanos. La tomografía por emisión de positrones suele utilizarse para medir el metabolismo local de la glucosa, que es proporcional a la actividad nerviosa, y las imágenes por resonancia magnética funcional se usan para medir las cantidades de sangre oxigenada presentes en un punto particular. Ambas técnicas permiten conocer la actividad de diversas zonas del encéfalo en seres humanos normales completamente intactos y en otros con diversas enfermedades. Además de ser utilizadas para estudiar respuestas simples, también se han usado para valorar aspectos complejos, como los del aprendizaje, la memoria y la percepción. Un ejemplo del empleo de la tomografía por emisión de positrones para estudiar las funciones de la corteza cerebral en la "preparación" y la transformación ("procesamiento") de las palabras, se incluye en la figura 19-1. Cuando la persona escucha, mira, habla o genera palabras, se activan zonas diferentes de la corteza encefálica.

Otras técnicas gracias a las cuales se han obtenido datos de la función cortical comprenden estimulación de la corteza cerebral "expuesta" en personas despiertas sujetas a técnicas neuroquirúrgicas y, en algunos casos, a investigaciones con electrodos implantados por largo tiempo. También se ha obtenido información útil de estudios de laboratorio en primates, pero es importante destacar que además de las dificultades de comunicación entre las especies, el cerebro de un mono rhesus tiene sólo la cuarta parte del tamaño del cerebro del chimpancé, el primate más cercano filológicamente al ser humano, y el cerebro de este último animal, a su vez, sólo tiene la cuarta parte del tamaño del correspondiente al humano.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Una característica de los animales, en particular de los seres humanos, es su habilidad para modificar su comportamiento con base en la experiencia. El **aprendizaje** es la obtención de la información que permite tal aptitud; la **memoria**, la retención y el almacenamiento de tales datos. Ambas están íntimamente relacionadas y, por ello, se les expone juntas.

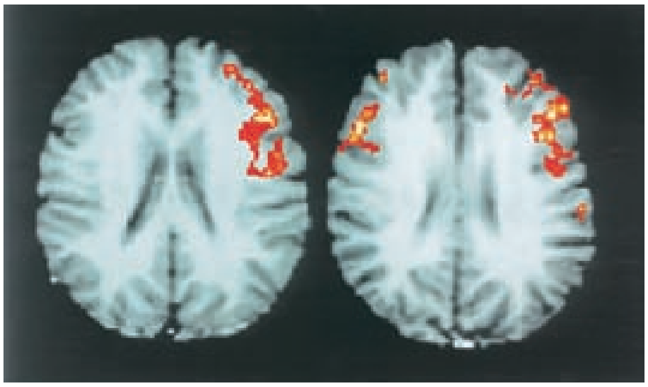


FIGURA 19-1 **Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) del hemisferio cerebral izquierdo, en el cual se identifican áreas de máxima activación neuronal cuando el sujeto realizó diversas actividades basadas en el lenguaje.** (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology,* McGraw-Hill, 2008.)

MODALIDADES DE MEMORIA

Desde el punto de vista psicológico, la memoria se ha dividido de modo adecuado en explícita e implícita (fig. 19-2). La **explícita** o **declarativa** está vinculada con la conciencia (o, como mínimo, con la percepción consciente) y depende para su conservación del hipocampo, así como de otras partes de los lóbulos temporales mediales. En el recuadro clínico 19-1, se describe cómo el seguimiento de una persona con daño cerebral permitió conocer la participación del lóbulo temporal en la memoria declarativa (o enunciativa). La **memoria implícita** o **no declarativa** no incluye la participación de la conciencia y su retención o conservación casi nunca comprende el "procesamiento" en el hipocampo.

La memoria explícita se divide en **episódica**, la cual se ocupa de acontecimientos, y **semántica**, relacionada con hechos (como palabras, reglas y lenguaje). La memoria explícita (recordación) necesaria inicialmente para actividades, como montar en bicicleta, puede transformarse en implícita una vez que la persona aprendió cabalmente la tarea.

La memoria implícita se subdivide en cuatro tipos. La **memoria de procedimientos** comprende habilidades y hábitos los cuales, una vez adquiridos, se tornan inconscientes y automáticos. La expresión "**pista preparatoria**" ("imprimación") incluye la facilitación del reconocimiento de palabras u objetos después de haber estado en contacto con ellos. Un ejemplo es la recordación mejor y expedita de una palabra cuando se muestran a la persona sus primeras letras. En el caso del **aprendizaje no asociativo**, el organismo aprende con un solo estímulo. En el **aprendizaje por asociación**, el organismo aprende gracias a la relación de un estímulo con el otro.

La memoria explícita y algunas modalidades de la memoria implícita comprenden: 1) la **memoria a corto plazo**, que dura segundos u horas, y en ese lapso el "procesamiento" en el hipocampo y otros sitios reafirma los cambios a largo plazo en la "fuerza" de las sinapsis, y 2) la **memoria a largo plazo o perdurable**, en la cual se conservan y persisten los recuerdos durante años y, a veces, toda la vida. En el caso de la memoria a corto plazo, segmentos de ella pueden ser alterados e incluso desaparecer por traumatismos y diversos fármacos, en tanto los componentes de la memoria a largo plazo o perdurable muestran enorme resistencia a su alteración y desaparición. La **memoria funcional o activa** es una forma de recordación a corto plazo en que la información se puede recuperar fácilmente, casi siempre por lapsos breves, en tanto la persona planea actos con base en ella.

FUNDAMENTO NEUROLÓGICO DE LA MEMORIA

El aspecto básico para la memoria es la modificación en la "potencia" de conexiones sinápticas elegidas. Salvo en los casos más sencillos, la modificación comentada comprende la síntesis de proteínas y la activación de genes; lo anterior acaece durante el cambio que va de la memoria funcional a corto plazo, a la que se conserva a largo plazo. En los animales queda anulada la adquisición de respuestas aprendidas para durar largo tiempo, si 5 min después de cada sesión de aprendizaje, se les aplica anestesia, o electrochoque e hipotermia o se les suministran fármacos, anticuerpos u oligonucleótidos que bloquean la síntesis de proteínas. Si las intervenciones mencionadas se llevan a cabo 4 h después de las sesiones de aprendizaje, éstas no modifican absolutamente la "adquisición" de memoria.

El equivalente en los seres humanos del fenómeno anterior es el olvido (pérdida de memoria), de los hechos inmediatamente antes de la concusión cerebral o de la aplicación de electrocho-

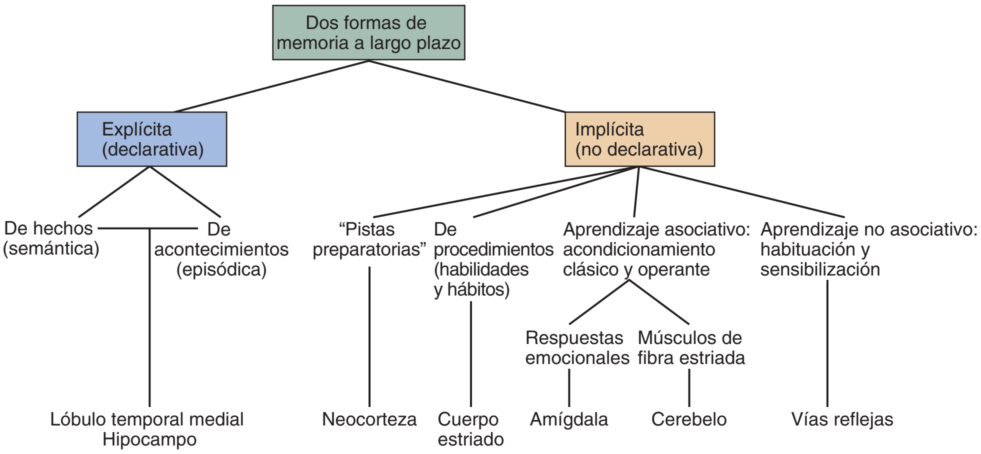

Dos formas de memoria a largo plazo
Explícita (declarativa)
Implícita (no declarativa)
De hechos (semántica)
De acontecimientos (episódica)
"Pistas preparatorias"
De procedimientos (habilidades y hábitos)
Aprendizaje asociativo: acondicionamiento clásico y operante
Aprendizaje no asociativo: habituación y sensibilización
Respuestas emocionales
Músculos de fibra estriada
Lóbulo temporal medial Hipocampo
Neocorteza
Cuerpo estriado
Amígdala
Cerebelo
Vías reflejas

FIGURA 19-2 **Modalidades de memoria a largo plazo.** (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science.* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

RECUADRO CLÍNICO 19-1

El caso de HM: intentos por definir un vínculo entre la función cerebral y la memoria

HM es un sujeto anónimo que después de sufrir un accidente ciclístico a los nueve años de edad comenzó a padecer crisis convulsivas bilaterales del lóbulo temporal. Muchos científicos estudiaron al paciente y todo ello hizo posible mejorar los conocimientos del vínculo entre el **lóbulo temporal** y la **memoria declarativa**.

Durante muchos años, el sujeto mostró crisis convulsivas parciales y a los 16 años de edad comenzó a manifestar crisis convulsivas tonicoclónicas.

En 1953, con 27 años de vida, fue objeto de extirpación lateral de las amígdalas, porciones grandes de la formación hipocámpica y zonas del área de asociación de la corteza temporal. Después de la operación, hubo un mayor control de las crisis convulsivas, pero la extirpación de los lóbulos temporales ocasionó déficit devastadores de la memoria. El paciente conservó la **memoria a largo plazo** de acontecimientos que habían sucedido antes de la operación, pero mostró **amnesia anterógrada**. Quedó intacta su **memoria a corto plazo**, aunque fue incapaz de incorporar nuevos acontecimientos a la memoria a largo plazo. Su memoria de procedimientos era normal y pudo aprender nuevos acertijos y tareas motoras. Gracias al caso clínico de HM, se pudo orientar la atención a la participación indispensable de los lóbulos temporales en la génesis de la memoria declarativa a largo plazo y destacar la intervención de dicha región en la transformación de la memoria a corto plazo, en la que ocurre a largo plazo. Investigaciones ulteriores indicaron que el **hipocampo** es la estructura primaria en el lóbulo temporal que interviene en dicha transformación. El paciente conservó recuerdos que tenía de hecho antes de la operación; por tal razón, su caso también señala que el hipocampo no interviene en la conservación de la memoria declarativa. En 2007 se distribuyó un registro de audio de una plática que tuvo el paciente, en el decenio de 1990, con los científicos y se le puede obtener en http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=7584970.

ques (**amnesia retrógrada**); ella abarca periodos más largos de los observados en animales de experimentación (a veces muchos días), pero queda intacta la memoria remota.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y APRENDIZAJE

En ocasiones, se producen cambios a corto y largo plazos en la función sináptica como consecuencia de las descargas habidas en la sinapsis, es decir, la conducción en ese nivel puede reforzarse o debilitarse con arreglo a la experiencia acumulada. Los cambios en cuestión tienen enorme interés porque representan formas de aprendizaje y de memoria; es posible ubicarles a nivel presináptico o postsináptico.

Una modalidad de cambio plástico es la **potenciación postetánica**, en la cual surgen potenciales postsinápticos más intensos en respuesta a la estimulación; dicha potenciación dura incluso 60 s y surge después de una serie breve de estímulos (tetanizantes) en la neurona presináptica. La estimulación tetanizante acumula calcio en la neurona presináptica, en grado tal que quedan totalmente saturados todos los sitios de fijación intracelular que conservan el calcio citoplásmico en nivel reducido.

La **habituación** es una modalidad simple de aprendizaje, en la cual se repite muchas veces un estímulo neutro. La primera vez que aquélla se aplica, es “nueva” y desencadena una reacción (el reflejo de orientación o respuesta de reconocimiento a lo nuevo). Sin embargo, conforme se repite, despierta cada vez menos una reacción eléctrica y al final la persona se habitúa al estímulo y no le hace caso; ello se acompaña de menor liberación del neurotransmisor desde la terminación presináptica, porque se reduce el calcio intracelular y este último fenómeno proviene de la inactivación gradual de los conductos que le son propios. Puede ocurrir por tiempo breve o durar mucho si se repite en muchas ocasiones el contacto o la exposición al estímulo benigno. La habituación es un ejemplo clásico de aprendizaje no asociativo.

La **sensibilización** es contraria a la habituación. Comprende la serie duradera de respuestas postsinápticas aumentadas, después de aplicar de modo simultáneo un estímulo (al cual el individuo se habituó) una o varias veces, con otro estímulo nocivo. En el caracol marino *Aplysia*, por lo menos, el estímulo nocivo origina la descarga de las neuronas serotoninérgicas cuyos axones acaban en las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas. Por lo expuesto, la sensibilización depende de facilitación presináptica. El fenómeno en cuestión puede constituir una respuesta transitoria, o si es reforzado por la coincidencia adicional del estímulo nocivo y del inicial, quizá presente características de la memoria a corto o largo plazo. La prolongación a corto plazo de la sensibilización depende del cambio en la adenilil ciclasa, mediado por calcio, que ocasiona la mayor producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La potenciación por largo tiempo también incluye la síntesis de proteínas y el crecimiento de las neuronas presinápticas y postsinápticas y sus conexiones.

La **potenciación a largo plazo** (**LTP**) es una intensificación persistente y de rápida aparición de la respuesta potencial postsináptica a la estimulación presináptica, después de un lapso breve de estimulación de la neurona presináptica en repetición rápida. Se asemeja a la potenciación postetánica, pero es mucho más prolongada y a veces dura días. A diferencia de la potenciación mencionada, aquélla aumenta por medio de un incremento del calcio intracelular en la neurona postsináptica y no en la presináptica. Se genera en muchas partes del sistema nervioso, pero se la ha estudiado con mayor detalle en el hipocampo. Existen dos formas en el hipocampo: potenciación de largo plazo de fibras musgosas, que es presináptica y no depende de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA*)*, y la potenciación de largo plazo colateral de Schaffer, que es postsináptica y que depende del receptor antes mencionado. En la figura 19-3, se incluyen las bases teóricas de esta última forma. No se ha corroborado el fundamento de la potenciación de largo plazo de fibras musgosas, si bien al parecer incluye cAMP e I_h, un conducto catiónico activado por la hiperpolarización. No se han estudiado a fondo otras zonas del sistema nervioso, pero es un dato interesante saber que las neuronas GABAérgicas en la amígdala producen potenciación de largo plazo que no depende de *N*-metil-D-aspartato.

La **depresión a largo plazo** (**LTD**) se detectó originalmente en el hipocampo, pero más tarde se advirtió su presencia en todo el encéfalo, en las mismas fibras de la potenciación de largo plazo. La potenciación y la depresión mencionadas son fenómenos contrarios. La depresión a largo plazo se asemeja a la potenciación de largo plazo de muchas maneras, pero se caracteriza por la disminución de la potencia sináptica. Surge por la estimulación más lenta de las neuronas presinápticas y genera un pequeño incremento de la concentración de calcio intracelular, en compa-

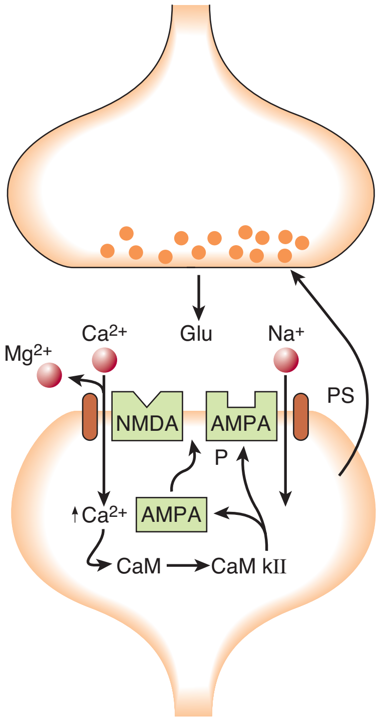


FIGURA 19-3 Producción de potenciación a largo plazo (LTP) en colaterales de Schaffer del hipocampo. El glutamato (Glu) liberado de la neurona presináptica se fija a los receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico (AMPA) y de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en la membrana de la neurona postsináptica. La despolarización inducida por activación de los receptores de AMPA anula el bloqueo de magnesio en el conducto del receptor de NMDA y así penetra calcio en la neurona, junto con sodio. El incremento de la concentración de calcio citoplásmico activa la calmodulina (CaM), la cual a su vez activa la calcio/calmodulina cinasa II (CaM kII). La cinasa fosforila los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico (P), incrementa su conductancia y desplaza más receptores de ese tipo al interior de la membrana sináptica proveniente de sitios de depósito citoplásmicos. Además, puede pasar a la neurona presináptica una señal química (PS), con lo cual aumentará por largo tiempo la liberación cuántica de glutamato. (Cortesía de R Nicoll.)

ración con el que ocurre en la potenciación de largo plazo. En el cerebelo, su aparición al parecer requiere de la fosforilación de la subunidad GluR2 de los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA). Quizá participe en el mecanismo por el cual se produce el aprendizaje en el cerebelo.

REFLEJOS CONDICIONADOS

Un ejemplo clásico de aprendizaje por asociación es el **reflejo condicionado**. Éste corresponde a una respuesta refleja a un estímulo que en ocasiones anteriores desencadenaba escasa o nula reacción, y se adquiere al aplicar en primer lugar el estímulo y después otro que normalmente no genera la respuesta. Los experimentos clásicos de Pavlov, incluyeron colocar carne en las fauces de un perro e inducir normalmente la salivación; poco antes de colocar la carne se hacia sonar una campanilla, sonido que se repetía varias veces hasta que el animal emitiera saliva con el sonido, incluso sin colocar la carne en las fauces. En dicho experimento, la carne dentro de las mandíbulas constituyó el **estímulo no condicionado** (**US**), el cual por lo regular origina una respuesta innata particular. El **estímulo condicionado** (**CS**) fue el sonido de la campanilla. Después de coincidir un número suficiente de veces los dos estímulos, el condicionado generó la respuesta original causada sólo por el no condicionado. Era necesario aplicar el condicionado antes del estímulo no condicionado. Tal vez innumerables cambios somáticos, viscerales y nerviosos de otro tipo se integren en la forma de reflejos condicionados.

El condicionamiento de respuestas viscerales suele llamarse **biorretroalimentación**. Los cambios producidos incluyen alteraciones en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En el tratamiento de la hipertensión, se ha recomendado disminuir de manera condicionada la presión arterial; sin embargo, la respuesta depresora generada por tal mecanismo es pequeña.

TRANSFERENCIA INTERCORTICAL DE MEMORIA

Si un gato o un mono se somete a condicionamiento para que reaccione a un estímulo visual con un ojo cubierto, y después se le pone a prueba ocultando el otro ojo, él presentará la respuesta condicionada; lo anterior acaece incluso si se secciona el quiasma óptico de manera que los impulsos visuales provenientes de cada ojo transcurran solos a la corteza ipsolateral. Si además del quiasma óptico se seccionan las comisuras anterior y posterior y el cuerpo calloso, no habrá transferencia de memoria o recuerdos ("animal con separación cerebral"). Los experimentos con corte parcial del cuerpo calloso indican que en la porción anterior de dicha estructura interhemisférica se produce la transferencia de memoria. Se han obtenido resultados similares en seres humanos con carencia congénita del cuerpo calloso, o con sección quirúrgica en un intento por controlar las crisis convulsivas epilépticas; ello demuestra la transferencia, a través de las comisuras, a la corteza cerebral del hemisferio contrario, la codificación nerviosa necesaria para "recordar con un ojo lo que se aprendió con el otro". Por medio de otras vías sensitivas, las pruebas sugieren el logro de una transferencia semejante de información.

MEMORIA FUNCIONAL

Como se comentó en párrafos anteriores, por un lapso breve la memoria funcional conserva y permite disponer de la información que le llega, en tanto decide qué hará con ella. Es la modalidad de memoria que hace posible al sujeto, por ejemplo, mirar un número telefónico y recordarlo en el momento que toma el audífono y marca los números. Aquélla consiste en la llamada **orden central** situada en la corteza prefrontal, y dos "sistemas de ensayo": un **sistema verbal** para conservar los recuerdos verbales y otro **visuoespacial paralelo** para preservar los aspectos visuales y espaciales de los objetos. El centro del orden envía información a los dos sistemas de ensayo.

HIPOCAMPO Y LÓBULO TEMPORAL MEDIAL

Las áreas de memoria funcional están conectadas al hipocampo y las zonas parahipocámpicas vecinas, de la corteza temporal medial (fig. 19-4). En seres humanos, la destrucción bilateral de la zona ventral del hipocampo, o la enfermedad de Alzheimer y cuadros

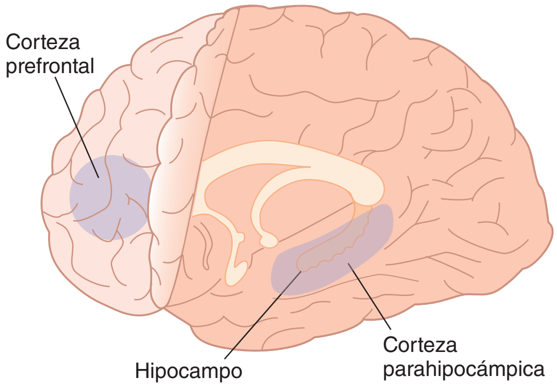


FIGURA 19-4 Áreas que intervienen en la codificación de memorias explícitas. Durante la codificación de las memorias o los recuerdos entran en actividad la corteza prefrontal y la corteza parahipocámpica del cerebro. (Modificada de Russ MD: Memories are made of this. Science 1998;281:1151.)

patológicos similares que destruyen las neuronas CA1, causan notables alteraciones en la memoria a corto plazo, y producen los mismos resultados las lesiones bilaterales en la misma área en monos. Los seres humanos que presentan dicha destrucción, tienen intacta la memoria funcional y también la remota. Por lo regular, se hallan intactos los procesos de memoria implícita. Los sujetos "funcionan" de modo adecuado en cuanto a la memoria consciente, siempre y cuando se concentren en lo que hacen. Sin embargo, si se les distrae incluso un lapso muy breve, pierden la memoria de lo que hacían y de lo que se proponían hacer. De ese modo, pueden captar y retener nuevas cosas aprendidas y conservar las antiguas memorias o recuerdos antes de la lesión, pero no forman nuevos recuerdos o memorias a largo plazo.

El hipocampo guarda una relación íntima con la corteza parahipocámpica superior, en el lóbulo frontal medial (fig. 19-4). Los fenómenos de la memoria se han estudiado mediante imagen por resonancia magnética funcional y con medición de potenciales evocados (potenciales relacionados con acontecimientos [ERP]), en epilépticos con electrodos implantados. Cuando el sujeto recuerda palabras, se intensifica la actividad del lóbulo frontal izquierdo y la corteza parahipocámpica de ese lado; sin embargo, cuando intenta recordar imágenes o escenas, la zona activa se localiza en el lóbulo frontal derecho y en la corteza parahipocámpica en ambos lados.

En la recordación o la memoria, también intervienen conexiones del hipocampo con el diencéfalo. En algunas personas con daño encefálico por alcoholismo, hay gran deficiencia de la memoria reciente, y tal amnesia guarda correlación precisa con la presencia de cambios patológicos en los cuerpos mamilares, los cuales establecen extensas conexiones eferentes con el hipocampo a través del trígono cerebral. Los cuerpos mamilares tienen proyecciones con la zona anterior del tálamo a través del fascículo mamilotalámico y, en los monos, las lesiones del tálamo originan pérdida de la memoria reciente. Desde el tálamo, las fibras encargadas de la memoria establecen proyecciones con la corteza prefrontal y de ese sitio al prosencéfalo basal. Desde esta última estructura, una proyección colinérgica difusa se reparte en toda la neocorteza, las amígdalas y el hipocampo desde el **núcleo basal de Meynert**. En la enfermedad de Alzheimer, desaparece un gran número de dichas fibras.

La amígdala guarda un vínculo esencial con el hipocampo y se ocupa de codificar y recordar memorias o situaciones con gran carga emocional. Cuando la persona intenta actualizar recuerdos de temor, se sincronizan los ritmos θ de la amígdala y el hipocampo. Los seres humanos normales recuerdan mejor los acontecimientos que generaron emociones fuertes, en comparación con aquéllos sin carga emocional, pero dicha diferencia no se observa en individuos con lesiones bilaterales de la amígdala.

La **confabulación** es una situación interesante, poco conocida, que a veces se observa en personas con lesiones de las porciones ventromediales de los lóbulos frontales. El rendimiento de tales personas en las pruebas de memoria es muy inadecuado, pero describen de modo espontáneo acontecimientos que nunca ocurrieron; tal cuadro se conoce como "mentir de manera irrestricta".

¿NEURONAS CEREBRALES NUEVAS?

No se acepta más el planteamiento tradicional de que después del nacimiento no aumentaba el número de neuronas cerebrales: durante toda la vida se forman nuevas, a partir de neuroblastos en dos áreas: el bulbo olfatorio y el hipocampo, y este proceso se ha llamado **neurogénesis**. Hay datos que señalan la participación de dicho fenómeno en el hipocampo, en el caso del aprendizaje y la memoria. La disminución en el número de neuronas nuevas formadas, aminora, como mínimo, una forma de generación de memoria en el hipocampo. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir con certeza la relación de las nuevas neuronas con la génesis y las modificaciones de la memoria.

MEMORIA A LARGO PLAZO

En los procesos de codificación de la memoria explícita a corto plazo, participa el hipocampo; por otro lado, la memoria a largo plazo es almacenada en diversas zonas de la neocorteza. Al parecer, los distintos componentes de los recuerdos (visual, olfatorio, auditivo y de otro tipo) se ubican en regiones corticales que se ocupan de tales funciones, y las "piezas" son ensambladas gracias a cambios a largo plazo en la potencia de transmisión en uniones sinápticas relevantes, de modo que todos los componentes son llevados al plano consciente cuando se intenta recordar dichos acontecimientos.

Una vez "consolidadas" las memorias a largo plazo, es posible recordarlas o se pueden abordar por asociaciones diferentes. Por ejemplo, la persona puede evocar el recuerdo o memoria de una escena vívida no sólo con otra similar, sino también al escuchar un sonido o percibir un olor vinculado con dicha escena, y por palabras como "escena", "vívido" y "vista". De ese modo, es posible usar múltiples vías o claves para llegar a cada memoria guardada. Además, muchos recuerdos o memorias tienen un componente emocional o "color", es decir, en términos sencillos, los recuerdos pueden ser agradables o desagradables.

SENSACIONES DE EXTRAÑEZA O DE FAMILIARIDAD

Un dato interesante es que la estimulación de algunas zonas de los lóbulos temporales en seres humanos, hace que cambie la interpretación del entorno del sujeto; por ejemplo, después de aplicar un estímulo, la persona puede sentir "extrañeza" a pesar de estar en un sitio conocido, o tal vez sienta lo vivido en el momento presente como algo que le ocurrió antes. La aparición de la sensación de familiaridad o de extrañeza en situaciones apropiadas tal vez sea útil para que la persona normal se adapte a su entorno. En un entorno extraño, el sujeto está alerta y en actitud precavida, en tanto en un medio conocido o familiar, su estado de alerta se relaja. En clínica, el **fenómeno de lo "ya visto"** se conoce como la sensación inadecuada de familiaridad con hechos o entornos nuevos, del término francés ***déjà vu.*** Tal fenómeno surge ocasionalmente en personas normales, pero en individuos con epilepsia del lóbulo temporal tal vez se acompañe de un aura (la sensación surgida inmediatamente antes de una crisis convulsiva).

RESUMEN

En resumen, queda mucho por conocer de la codificación de la memoria explícita. Sin embargo, según criterios actuales, la información que llega de los sentidos es almacenada temporalmente en algunas áreas de la corteza prefrontal en la forma de memoria funcional; aquélla también es transmitida al lóbulo temporal medial y, de forma específica, a la circunvolución parahipocámpica. De ese sitio se incorpora al hipocampo y se le "procesa" o modifica en una modalidad no del todo conocida. En ese momento, la actividad es vulnerable, como se describió. Los impulsos de salida del hipocampo lo hacen por el subículo y la corteza entorrinal, y de alguna forma se une y refuerza circuitos en muchas áreas diferentes de la neocorteza; con el paso del tiempo, constituye las memorias remotas estables que pueden ser "actualizadas" o recordadas gracias a "estímulos o pistas" diferentes.

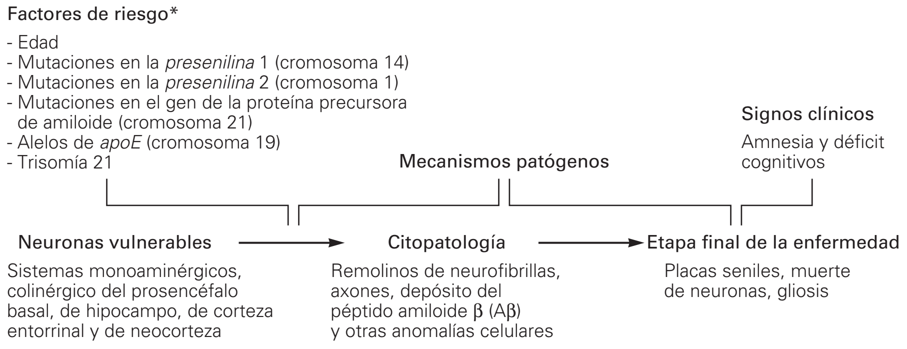
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA SENIL

La **enfermedad de Alzheimer** es el trastorno neurodegenerativo más frecuente propio del envejecimiento. El deterioro de la memoria se manifiesta inicialmente por lapsos episódicos de amnesia que impiden recordar hechos recientes. Después de tal situación, surge la pérdida general de las funciones cognitivas y encefálicas de otra índole, la necesidad de cuidados permanentes y, al final, la muerte.

Originalmente, se le detectó en personas en etapa media de la vida y, desde el punto de vista técnico, se ha llamado **demencia senil** del tipo Alzheimer, a un deterioro similar en los sujetos de edad avanzada a pesar de que a menudo sólo se le llama enfermedad de Alzheimer. Muchos casos son esporádicos, pero otros tienen componentes familiares. La demencia senil tal vez sea originada por afecciones de vasos y otros trastornos, pero la enfermedad de Alzheimer es la causa más ordinaria y comprende 50 a 60% de los casos. Afecta a 17%, en promedio, de la población de 65 a 69 años de edad, pero su incidencia aumenta de manera constante con la edad, y en personas de 95 años y mayores, la incidencia llega a 40 a 50%. De ese modo, tal trastorno, sumado a otras modalidades de demencia senil, constituyen un grave problema médico.

En la figura 19-5 se resumen algunos de los factores de riesgo, procesos patógenos y signos clínicos vinculados con anomalías neuronales y celulares observadas en la enfermedad de Alzheimer. Los signos citopatológicos definitorios de la enfermedad son los **remolinos o las marañas de neurofibrillas intraneuronales**, compuestas en parte por las formas hiperfosforiladas de la proteína tau que normalmente se unen a microtúbulos, y las **placas seniles** extracelulares que tienen un centro de **péptidos de amiloide** β **(A**β**),** rodeado de fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas. En la figura 19-6, se compara una neurona normal con otra cuyas alteraciones corresponden a las de la enfermedad de Alzheimer.

Los péptidos de amiloide β son productos de una proteína normal, la **proteína precursora de amiloide** (**APP**), colocada en disposición transmembrana, la cual envía proyecciones al líquido extracelular (ECF), desde todas las células nerviosas. La proteína mencionada es hidrolizada en tres sitios diferentes por tres secretasas, α, β y γ, respectivamente. Cuando la proteína precursora de amiloide es hidrolizada por la secretasa α, se generan productos péptidos atóxicos. Sin embargo, cuando es hidrolizada por las secretasas β y γ se producen péptidos con 40 a 42 aminoácidos; su longitud real varía por cambios en el sitio donde la secretasa γ "corta" la cadena proteínica. Los péptidos mencionados son tóxicos y el más nocivo es el $A\beta\sigma_{1\text{-}42}$. Los polipéptidos forman agregados extracelulares que se adhieren a receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico y conductos de calcio, y así incrementa la penetración de este último ion. Los polipéptidos también desencadenan una respuesta in-


Factores de riesgo*
- Edad
- Mutaciones en la presenilina 1 (cromosoma 14)
- Mutaciones en la presenilina 2 (cromosoma 1)
- Mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (cromosoma 21)
- Alelos de apoE (cromosoma 19)
- Trisomía 21
Mecanismos patógenos
Signos clínicos
Amnesia y déficit cognitivos
Neuronas vulnerables
Sistemas monoaminérgicos, colinérgico del prosencéfalo basal, de hipocampo, de corteza entorrinal y de neocorteza
Citopatología
Remolinos de neurofibrillas, axones, depósito del péptido amiloide β (Aβ) y otras anomalías celulares
Etapa final de la enfermedad
Placas seniles, muerte de neuronas, gliosis

*Recientemente se ha dicho que una mutación en el gen de macroglobulina α2 interviene en la enfermedad de comienzo tardío

FIGURA 19-5 Relaciones de factores de riesgo, procesos patógenos y signos clínicos, con las anomalías neuronales en el encéfalo durante la enfermedad de Alzheimer. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

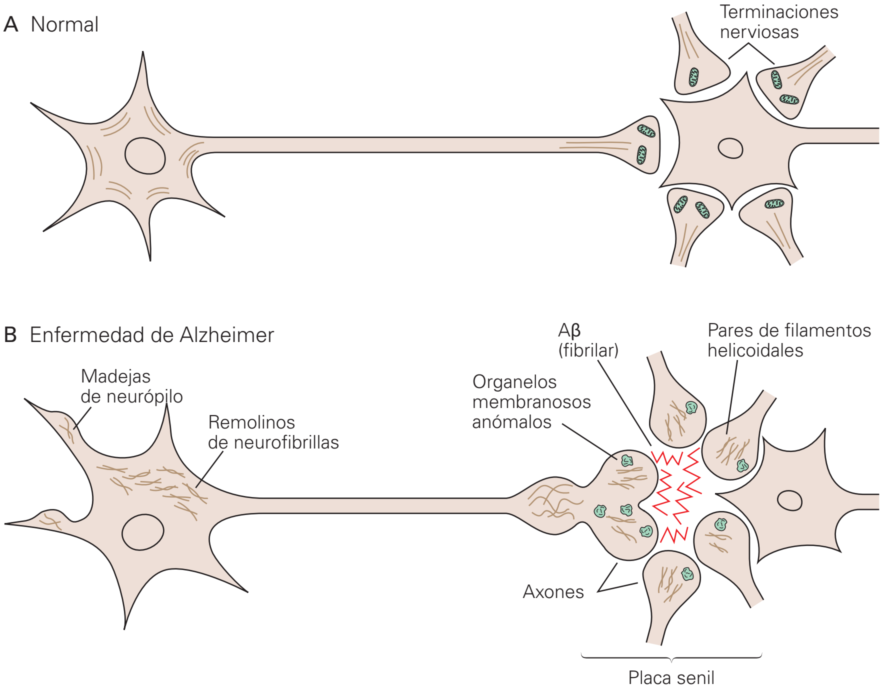

A Normal
Terminaciones nerviosas
B Enfermedad de Alzheimer
Madejas de neurópilo
Remolinos de neurofibrillas
Organelos membranosos anómalos
Aβ (fibrilar)
Pares de filamentos helicoidales
Axones
Placa senil

FIGURA 19-6 **Comparación de una neurona normal y otra con las anomalías propias de la enfermedad de Alzheimer.** (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill,2000.)

flamatoria, y se producen "marañas intracelulares". La neurona afectada termina por morir.

Un dato interesante que quizá tenga consecuencias fisiológicas amplias es la observación (confirmada en un estudio prospectivo riguroso) de que las actividades mentales intensas, como resolver crucigramas difíciles y jugar ajedrez y otros juegos de tablero, lentifican el comienzo de la demencia cognitiva causada por la enfermedad de Alzheimer y las vasculopatías. No se ha podido explicar esta situación en que la "función hace al órgano", pero sugiere sin duda que el hipocampo y sus conexiones tienen plasticidad, semejante a la de otras partes del cerebro y los músculos de fibra estriada y cardiaco.

LENGUAJE Y HABLA

La memoria y el aprendizaje son funciones de grandes zonas del encéfalo, pero están localizados en mayor o menor grado en la neocorteza algunos de los centros que controlan otras "funciones superiores del sistema nervioso", en particular los mecanismos que intervienen en el lenguaje. El habla y otras funciones intelectuales están perfectamente desarrolladas en los seres humanos, que es la especie animal que muestra la máxima evolución del neopalio.

COMPARACIÓN ENTRE LA ESPECIALIZACIÓN COMPLEMENTARIA DE LOS HEMISFERIOS Y "LA DOMINANCIA CEREBRAL"

Un grupo de funciones ubicadas en mayor o menor grado en la neocorteza de seres humanos comprende aquéllas vinculadas con el lenguaje, el cual incluye entender la palabra hablada y la escrita, y expresar ideas a través del habla y la escritura. Es un hecho probado que las funciones del lenguaje humano dependen en mayor grado de un hemisferio cerebral que del otro, y se ocupa de la categorización y la simbolización, por lo cual ha sido llamado **hemisferio dominante**. No obstante, el otro hemisferio no está simplemente menos desarrollado o sólo es el "no dominante"; en vez de ello, está especializado en el área de relaciones espaciotemporales. Es el hemisferio que interviene, por ejemplo, en la identificación de objetos por su forma y también en el reconocimiento de temas musicales. Desempeña una función decisiva en el reconocimiento de caras. Como consecuencia, habría que sustituir el concepto de "dominancia cerebral" y hemisferios dominante y no dominante por un concepto de especialización complementaria de ambas estructuras: una encargada de procesos seriados-analíticos (**hemisferio categórico**) y otra dedicada a relaciones visuoespaciales (**hemisferio representacional**). El hemisferio categórico se ocupa de las funciones del lenguaje, pero la especialización de cada hemisferio también se observa en monos, de tal modo que ésta es anterior a la evolución del lenguaje. En el recuadro clínico 19-2, se describen las deficiencias observadas en sujetos con lesiones en los hemisferios representacional o categórico.

La especialización por hemisferios también se vincula con la destreza de una u otra manos. Al parecer, la habilidad de una mano depende de mecanismos genéticos. En 96% de las personas diestras (usan la mano derecha), el cual constituye el 91% de la población humana, el hemisferio izquierdo es el dominante o categórico, y en el 4% restante lo es el derecho. En 15%, aproximadamente, de los zurdos, el hemisferio derecho es el categórico y, en otro 15%, no hay lateralización neta. No obstante, en el 70% restante de los zurdos, el hemisferio izquierdo es el categórico. Es interesante destacar que en las discapacidades de aprendizaje, como la **dislexia** (recuadro clínico 19-3), la

RECUADRO CLÍNICO 19-2

Lesiones de los hemisferios representacional y categórico

Las lesiones en el hemisferio categórico generan trastornos del lenguaje, en tanto las extensas en el hemisferio representacional no las producen. En vez de ello, el daño en este último hemisferio origina **astereognosia**, la incapacidad de identificar objetos por el tacto, y otras agnosias. **Agnosia** es el término general que denota la imposibilidad de reconocer objetos por medio de un sentido particular, a pesar de que este último se halle intacto. Las lesiones que ocasionan dichos efectos por lo regular están en el lóbulo parietal. En particular cuando las lesiones se sitúan en el hemisferio representacional, las que ocurren en el lóbulo parietal inferior, zona de la porción posterior del lóbulo mencionado, cercana al lóbulo occipital, originan **desatención** y **descuido unilaterales**. Las personas con estas lesiones en apariencia no tienen alteraciones visuales, auditivas o somestésicas primarias, pero no perciben estímulos provenientes de la región contralateral del cuerpo o del espacio que rodea dicha porción. Lo anterior origina descuido de la mitad del cuerpo y, en casos extremos, situaciones en que la persona se rasura la mitad de la cara, coloca vestidos en la mitad de su cuerpo o lee la mitad de una página. Dicha incapacidad para "integrar" una imagen del espacio visual en un lado, es causada por cambio de la atención visual hacia el lado de la lesión cerebral y puede mejorar si no es corregida del todo, con el uso de anteojos que contengan prismas. La especialización hemisférica se extiende a otras partes de la corteza. Los individuos con lesiones en el hemisferio categórico sienten perturbación por su discapacidad y a veces depresión, en tanto los sujetos con lesiones en el hemisferio representacional en ocasiones están despreocupados e incluso eufóricos. Las lesiones de zonas diferentes del hemisferio categórico producen **afasias fluida**, **no fluida** y **anómica** (consúltese el texto para obtener más información). Las afasias aparecen por lesiones del hemisferio categórico, pero de igual modo intervienen aquéllas situadas en el hemisferio representacional. Por ejemplo, pueden anular la habilidad de narrar una historia o decir un chiste. Asimismo, disminuyen la capacidad del paciente para llegar al clímax del chiste y, en general, entender el significado de diferencias en la inflexión y los matices del habla. Es un ejemplo más de la forma en que los hemisferios muestran especialización y no simplemente siguen el binomio de dominante y no dominante.

menor habilidad para aprender a leer tiene una frecuencia 12 veces mayor en zurdos que en diestros, tal vez porque alguna anomalía fundamental en el hemisferio izquierdo originó un cambio en la dominancia manual en los comienzos del desarrollo. Sin embargo, las habilidades espaciales de los zurdos rebasan el promedio; un número desproporcionadamente grande de artistas, músicos y matemáticos ha sido zurdo. Por razones desconocidas, los zurdos tienen una vida un poco más corta que la de los diestros.

RECUADRO CLÍNICO 19-3

Dislexia

La **dislexia** es un término amplio aplicado a la incapacidad de leer; se caracteriza por dificultades en el aprendizaje de la forma de decodificar a nivel de las palabras, la ortografía y leer con exactitud y fluidez. Casi siempre proviene de una alteración hereditaria que afecta a 5% de la población. Muchas personas con síntomas disléxicos también tienen trastornos de la memoria a corto plazo y otros en el "procesamiento" y la comprensión del lenguaje hablado. Se desconoce su causa, pero hay pruebas de que la dislexia tiene su origen en el sistema nervioso. Las adquiridas son causadas por daño encefálico en las áreas del lenguaje fundamentales del hemisferio izquierdo. Asimismo, en muchos casos, se observa disminución de la corriente sanguínea en la circunvolución angular en el hemisferio categórico. Se han planteado innumerables teorías para explicar las causas de la dislexia. La **hipótesis fonológica** señala que los disléxicos tienen una deficiencia específica en la representación, la conservación y la "actualización" o recuperación de los sonidos del habla. La **teoría del procesamiento auditivo rápido** plantea que el déficit primario se halla en la percepción de sonidos cortos o de ritmo variable. La **teoría visual** indica que un defecto en la porción magnocelular del sistema visual lentifica el procesamiento y culmina en un déficit fonémico. Se han descrito también anomalías más selectivas del habla. Por ejemplo, las lesiones limitadas al polo temporal izquierdo (área 38) impiden recuperar y recordar los nombres de sitios y personas, pero el sujeto conserva la habilidad de recuperar y recordar sustantivos comunes, es decir, los de objetos que no son únicos. No se pierde tampoco la capacidad de recuperar y recordar verbos y adjetivos.

Algunas diferencias anatómicas entre uno y otro hemisferios quizá guarden relación con discrepancias funcionales. El **planum temporale**, un área de la circunvolución temporal superior que interviene en el "procesamiento" auditivo vinculado con el lenguaje, siempre es mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho y también lo es en el cerebro de los chimpancés, aunque el lenguaje es un rasgo prácticamente exclusivo del hombre. Estudios de imagen indican que otras zonas de la cara superior del lóbulo temporal izquierdo son mayores en personas diestras; que el lóbulo frontal derecho normalmente es más ancho que el izquierdo, y que el occipital izquierdo es más amplio y sobresale a través de la línea media. También hay diferencias químicas entre los dos hemisferios cerebrales. Por ejemplo, la concentración de dopamina es mayor en la vía nigroestriada del lado izquierdo en personas diestras, pero es mayor en el lado derecho en los zurdos. No se ha esclarecido la importancia fisiológica de tales diferencias.

En esquizofrénicos, se ha demostrado por medio de resonancia magnética la disminución de los volúmenes de sustancia gris en el lado izquierdo, en zonas como la porción anterior del hipocampo, la amígdala, la circunvolución parahipocámpica y la circunvolución temporal posterosuperior. La magnitud de la reducción de la circunvolución temporal superior izquierda se relaciona con el grado de alteración ideatoria en la enfermedad. Al parecer también en dicho trastorno hay anomalías de los sistemas dopaminérgico y en la corriente sanguínea cerebral.

FISIOLOGÍA DEL LENGUAJE

El lenguaje es uno de los fundamentos de la inteligencia de la raza humana y es parte decisiva de su cultura. Las principales áreas encefálicas que intervienen en él están dispuestas a lo largo de la cisura de Silvio (surco cerebral lateral) en el hemisferio categórico. Una región del extremo posterior de la circunvolución temporal superior, llamada **área de Wernicke** (fig. 19-7), interviene en la comprensión de la información auditiva y visual. Envía proyecciones a través del **fascículo arqueado** al **área de Broca** (área 44), en el lóbulo frontal, inmediatamente por delante del extremo inferior de la corteza motora. El área de Broca "modifica" (procesa) la información recibida del área de Wernicke, y establece un perfil detallado y coordinado para su vocalización (expresión vocal); asimismo, proyecta ese perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula de la corteza motora, que inicia los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe, para generar el habla. En la figura 19-8, se describe la probable sucesión de fenómenos que surgen cuando una persona nombra un objeto visual. Al parecer la circunvolución angular detrás del área de Wernicke, "procesa" la información proveniente de palabras "leídas" de manera tal que pueden ser transformadas en formas auditivas de las palabras en el área de Wernicke.

Es interesante señalar que en personas que aprenden una segunda lengua en la vida adulta, la imagen por resonancia magnética funcional indica que la zona del área de Broca que interviene en tal situación, está junto al área encargada de la primera lengua, pero separada de ella. Sin embargo en niños que aprenden dos lenguas en los comienzos de su vida, sólo se activa una sola región. Por supuesto se sabe que los niños tienen mayor fluidez para la segunda lengua en comparación con los adultos.

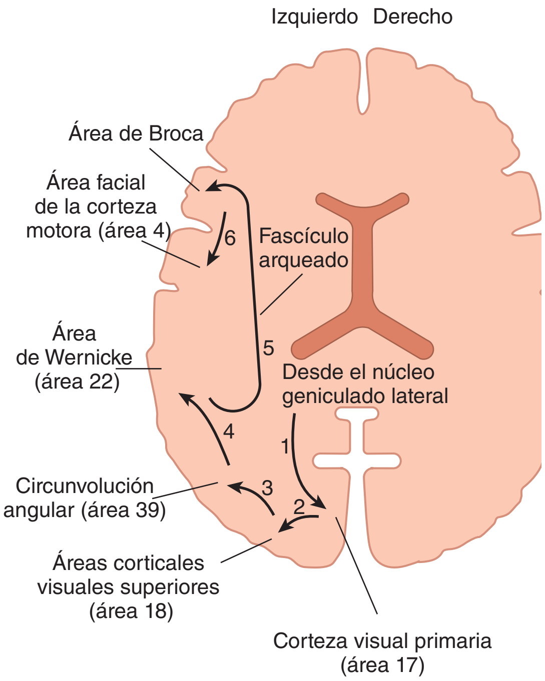

Izquierdo
Derecho
Área de Broca
Área facial de la corteza motora (área 4)
6
Fascículo arqueado
Área de Wernicke (área 22)
5
Desde el núcleo geniculado lateral
4
1
Circunvolución angular (área 39)
3
2
Áreas corticales visuales superiores (área 18)
Corteza visual primaria (área 17)

FIGURA 19-8 **Vías que siguen los impulsos cuando una persona nombra un objeto visual, proyectado en un corte horizontal del cerebro humano.**

TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Las **afasias** son anomalías de las funciones del lenguaje que no provienen de alteraciones de la visión, la audición, ni de parálisis motora. Son producidas por lesiones en el hemisferio categórico (recuadro clínico 19-2). La causa más frecuente es la embolia o la trombosis de un vaso cerebral. Se han publicado innumerables clasificaciones de estos trastornos, pero una de las sencillas los divide en **afasias fluida**, **no fluida** y **anómica**. En el segundo tipo (no fluida), la lesión se localiza en el área de Broca (cuadro 19-1). El discurso es lento y el sujeto muestra gran dificultad para emitir palabras. Las personas con daño grave de dicha zona sólo tienen dos o tres palabras con las cuales expresan toda una gama de significados y emociones. A veces, las palabras todavía conservadas corresponden a las utilizadas en el momento de la lesión o la apoplejía que originó la afasia.

En una modalidad de afasia fluida, la lesión se sitúa en el área de Wernicke. En dicho trastorno, el discurso en sí es normal y a veces el paciente habla de manera excesiva. Sin embargo, lo hablado abunda en jerigonza y neologismos casi ininteligibles. El enfermo tampoco entiende el significado de palabras pronunciadas o escritas y, por ello, se deterioran otros aspectos del uso del lenguaje.

Otra presentación de afasia fluida es un cuadro clínico donde la persona habla relativamente bien y tiene comprensión auditiva satisfactoria, pero no puede relacionar o unir partes de palabras ni recordar otras; se le conoce como **afasia de conducción** porque, según se pensaba, provenía de lesiones del fascículo ar-

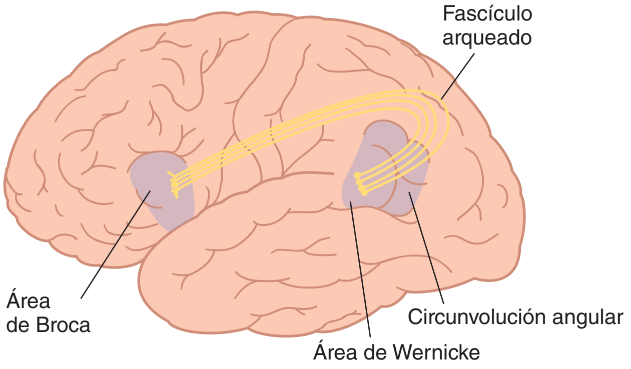


FIGURA 19-7 **Sitio que ocupan algunas áreas en el hemisferio categórico, las cuales intervienen en las funciones del lenguaje.**

CUADRO 19-1 **Afasias. Respuestas características de pacientes con lesiones de áreas cuando se les muestra la imagen de una silla (en inglés *chair*)**

Tipo de afasia y sitio de la lesión	Errores característicos al nombrar el objeto
Afasia no fluida, área de Broca	"Tssair"
Fluida (área de Wernicke)	"Taburete" o "*choss*" (neologismo)
Fluida (áreas 40, 41 y 42; afasia de conducción)	"*Flair*… no, *swair*… *tair*"
Anómica (circunvolución angular)	"Sé lo que es … tengo muchos de ellos"

Modificado de Goodglass H: Disorders of naming following brain injury. Am Sci 1980;68:647.

queado que conecta las áreas de Wernicke y Broca. Sin embargo, se debe a lesiones en la corteza auditiva y zonas vecinas (áreas 40, 41 y 42).

Cuando una lesión daña la circunvolución angular en el hemisferio categórico sin afectar las áreas de Wernicke o Broca, no hay problemas con el discurso ni con la comprensión de la información auditiva; en vez de ello, hay problemas para entender el lenguaje escrito o las imágenes, porque la información visual no es "procesada" ni transmitida al área de Wernicke y el resultado es un cuadro llamado **afasia anómica**.

Las lesiones aisladas que originan los defectos selectivos descritos se observan en algunos pacientes, pero la destrucción encefálica suele ser más general; como consecuencia, aparecen varias formas de afasias. A menudo, el cuadro es general (**global**), y afecta las funciones receptiva y expresiva. En tal situación, el discurso es escaso y no es fluido. La escritura es anómala en todas las afasias en las cuales también lo es el habla, pero no se han identificado los circuitos neuronales afectados. Además, los sordos que terminan por mostrar una lesión en el hemisferio categórico, pierden su habilidad de comunicarse en un lenguaje de signos.

Se ha observado que el **tartamudeo** se vincula con dominancia cerebral derecha y una hiperactividad amplia de la corteza cerebral y el cerebelo; ello incluye mayor actividad del área motora complementaria. Según señalamientos, la estimulación de parte de dicha área produce **risa**, cuya duración e intensidad son proporcionales al grado del estímulo.

RECONOCIMIENTO DE CARAS

Una parte importante de los estímulos visuales va al lóbulo temporal inferior, sitio donde se almacenan las representaciones de objetos, en particular, de caras (fig. 19-9). Ellas son especialmente importantes para diferenciar entre amigos y enemigos, y también el estado emocional de las personas que percibe el individuo. En seres humanos, el almacenamiento y el reconocimiento de rostros están representados de modo más evidente en el lóbulo temporal inferior derecho en sujetos diestros, si bien el lóbulo izquierdo tambien es activo. Las lesiones en dicha área causan **prosopagnosia**, la cual se refiere a la incapacidad de reconocer caras. La persona que muestra tal anomalía reconoce las formas y las reproduce. Identifica a las personas por su voz, y muchos pacientes de este tipo tienen respuestas autonómicas cuando perciben caras conocidas, a diferencia de lo que ocurre con las desconocidas. Sin embargo, no identifican las caras familiares o conocidas. El hemisferio izquierdo también está afectado, pero la participación del derecho es fundamental. La presencia de una respuesta de tipo autónomo a un rostro conocido, incluso sin reconocerlo, ha sido explicado al plantear la existencia de una vía dorsal separada para "procesar" información sobre caras que permitiría el reconocimiento a nivel subconsciente.

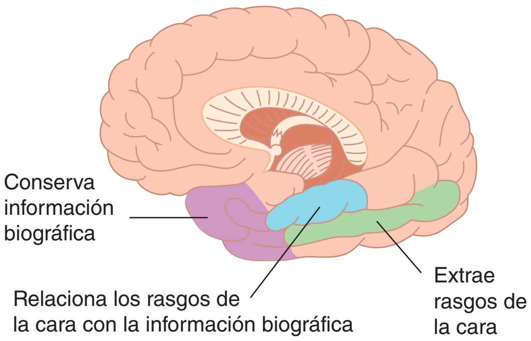

Conserva información biográfica
Relaciona los rasgos de la cara con la información biográfica
Extrae rasgos de la cara

FIGURA 19-9 Áreas en el hemisferio cerebral derecho en sujetos diestros, las cuales intervienen en el reconocimiento de las caras. (Modificada de Szpir M: Accustomed to your face. Am Sci 1992;80:539.).

LOCALIZACIÓN DE OTRAS FUNCIONES

La combinación de resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones para estudiar personas que han sufrido apoplejías y lesiones craneoencefálicas ha aportado nuevos datos (o atisbos, como mínimo) de los mecanismos por los que el "procesamiento" seriado de la información sensitiva origina las funciones cognitivas, el razonamiento, la comprensión y el lenguaje. El análisis de las regiones cerebrales que participan en los cálculos aritméticos ha permitido identificar dos áreas. En la porción inferior del lóbulo frontal izquierdo, se ha detectado un área encargada de todo lo referente a números y cálculos exactos. Las lesiones en el lóbulo frontal pueden ocasionar **acalculia**, deficiencia selectiva de las habilidades aritméticas. Se han identificado áreas alrededor de los surcos intraparietales de ambos lóbulos parietales que intervienen en las representaciones visuoespaciales de números, y probablemente contar un número cada vez (contar con los dedos).

Dos estructuras subcorticales derechas intervienen en la navegación precisa en seres humanos; una es el hipocampo del lado derecho que interviene en el aprendizaje en que están situados los puntos geográficos y el otro es el núcleo caudado derecho, que facilita el desplazamiento a tales sitios. El cerebro de los varones es más grande comparado con el de las mujeres y por ello se ha dicho que sus propiedades y habilidad espacial son superiores en la navegación.

Otras anomalías identificadas en individuos con lesiones corticales localizadas incluyen, por ejemplo, la incapacidad de dar nombre a animales, aunque está intacta su facultad de nombrar otros seres vivos así como objetos. Una persona con lesión parietal izquierda ha tenido dificultad con la segunda mitad de las palabras, pero no con la primera. Algunos individuos con lesiones parietooccipitales escriben sólo consonantes y omiten las vocales. El perfil que emerge de estudios de este tipo es el de procesamiento seriado preciso de la información en áreas cerebrales localizadas. Los resultados de nuevas investigaciones de este tipo seguramente ampliarán en alto grado los conocimientos de las funciones de la neocorteza.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La memoria a largo plazo se divide en explícita (declarativa) e implícita (no declarativa). La primera se subdivide en semántica y episódica. La segunda, a su vez, en el uso de "pistas preparatorias" ("imprimación"), procedimientos, aprendizaje asociativo y aprendizaje no asociativo.
- La plasticidad sináptica es la habilidad del tejido nervioso para cambiar, tal como se refleja en la potenciación de largo plazo (mayor eficacia de la actividad sináptica) o depresión a largo plazo (menor eficacia de la actividad sináptica), después de uso continuo.

- El hipocampo y las estructuras diversas del lóbulo temporal y la corteza de asociación intervienen en la memoria declarativa.
- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por pérdida progresiva de la memoria a corto plazo, seguida de merma general de la función cognitiva. Los signos citopatológicos característicos de dicha enfermedad son los "remolinos de neurofibrillas intracelulares y las placas seniles extracelulares".
- Los hemisferios categórico y representacional se ocupan de los procesos de análisis seriado y de las relaciones visuoespaciales, respectivamente. Las lesiones en el primero originan trastornos de lenguaje y, las que ocurren en el segundo, astereognosia.
- Las afasias son anomalías de las funciones del lenguaje, causadas por lesiones en el hemisferio categórico; se les clasifica en fluidas (área de Wernicke; áreas 40, 41 y 42); no fluidas (área de Broca) y anómicas (circunvolución angular), con base en el sitio donde se hallan las lesiones cerebrales.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El hemisferio representacional
   A) es el hemisferio cerebral derecho en la mayoría de los individuos diestros
   B) es el hemisferio izquierdo en casi todos los zurdos
   C) incluye la zona del cerebro encargada de las funciones del lenguaje
   D) es el sitio de las lesiones en muchos de los pacientes con afasia
   E) es morfológicamente idéntico al hemisferio contrario no representacional

2. En un perro, después de seccionar el quiasma óptico y el cuerpo calloso y luego de cubrirle el ojo derecho, se adiestra al animal para que ladre cuando mire un cuadro rojo. Después se quita la cubierta de dicho ojo y se cubre el ojo izquierdo. El animal reaccionará de este modo:
   A) no responderá al cuadro rojo porque éste no genera impulsos que lleguen a la corteza occipital derecha
   B) no reaccionará al cuadro rojo porque el animal tiene hemianopsia bitemporal
   C) no reaccionará al cuadro rojo si también se seccionaron las comisuras posteriores
   D) reaccionará al cuadro rojo sólo después de repetir el entrenamiento
   E) reaccionará inmediatamente al cuadro rojo a pesar de que no llegan impulsos a la corteza occipital izquierda

3. Los efectos de la pérdida de la función del hipocampo en ambos lados incluyen
   A) desaparición de los recuerdos o memorias remotas
   B) pérdida de la memoria funcional
   C) incapacidad de codificar acontecimientos del pasado reciente, en la memoria a largo plazo
   D) imposibilidad de recordar caras y formas, pero conservación de la habilidad de recordar palabras impresas o habladas
   E) generación de respuestas emocionales inapropiadas al recordar acontecimientos del pasado reciente

4. ¿Cuál de las siguientes correspondencias es *incorrecta?*
   A) lesión del lóbulo parietal del hemisferio representacional: desatención y descuido unilaterales
   B) pérdida de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert y zonas correspondientes del prosencéfalo: pérdida de la memoria reciente
   C) lesiones de cuerpos mamilares: pérdida de la memoria reciente.
   D) lesión de la circunvolución angular en el hemisferio categórico: afasia no fluida
   E) lesión en el área de Broca en el hemisferio categórico: lentitud del lenguaje

5. El hemisferio representacional es mejor que el categórico en lo referente a
   A) funciones del lenguaje
   B) reconocimiento de objetos por su forma
   C) comprensión de palabras impresas
   D) comprensión de palabras habladas
   E) cálculos matemáticos

6. La lesión del área de Wernicke (el extremo posterior de la circunvolución temporal superior) del hemisferio categórico hace que el paciente
   A) pierda la memoria a corto plazo
   B) hable con voz lenta claudicante
   C) experimente "lo ya visto"
   D) hable rápidamente, pero con palabras poco inteligibles
   E) pierda la habilidad para reconocer caras

7. De los siguientes factores: ¿cuál de ellos muy posiblemente *no* participa en la producción de la potenciación de largo plazo?
   A) óxido nítrico (NO)
   B) ion calcio (Ca^{2+})
   C) receptores de *N*-metil-D-aspartato
   D) hiperpolarización de la membrana
   E) despolarización de la membrana

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J: *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, New York, 2007.

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. Nature Rev Neurosci 2008;9:182.

Charlton MH: Apasia: A review. Am J Psychiatry 1963;119:872.

Goodglass H: *Understanding Aphasia*. Academic Press, 1993.

Ingram VM: Alzheimer's disease. Am Scientist 2003;91:312.

Kandel ER: The molecular biology of memory: A dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1028.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S: Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature Rev Neurosci 2007;8:499.

Ramus F: Developmental dyslexia: Specific phonological defect or general sensorimotor dysfunction. Curr Opin Neurobiol 2003; 13:212.

Russ MD: Memories are made of this. Science 1998;281:1151.

Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 1999;399 (Suppl): A23.

Shaywitz S: Dyslexia. N Engl J Med 1998;338:307.

Squire LR, Stark CE, Clark RE: The medial temporal lobe. Annu Rev Neurosci 2004; 27:279.

Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc Natl Acad Sci 1996;93:13515.

SECCIÓN IV FISIOLOGÍA ENDOCRINA Y DE LA REPRODUCCIÓN

CAPÍTULO 20

Glándula tiroides

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la glándula tiroidea y la relación que guarda con sus funciones.
- Definir la naturaleza química de las hormonas tiroideas y los mecanismos de su síntesis.
- Conocer la participación decisiva del yodo en la glándula tiroides y la manera como se controla su transporte.
- Describir la importancia de la fijación a proteínas en el transporte de hormonas tiroideas y el metabolismo periférico.
- Identificar la participación del hipotálamo y la hipófisis como reguladores de la función tiroidea.
- Definir los efectos de las hormonas tiroideas en la homeostasia y el desarrollo.
- Conocer las situaciones básicas en que la función tiroidea es anómala y cuál es el tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño del organismo y desempeña dos funciones primarias. La primera es secretar las hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos de manera óptima para su función normal. Las hormonas mencionadas estimulan el consumo de oxígeno por parte de casi todas las células corporales; intervienen en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos y, como consecuencia, influyen en la masa corporal y las funciones psíquicas. Las consecuencias de la disfunción de la glándula dependen de la etapa de la vida en que aparecen y se manifiestan. La glándula tiroides no es esencial para la vida, pero su agenesia o hipofunción durante la vida fetal y la neonatal ocasiona retraso mental profundo y enanismo. En adultos, el hipotiroidismo se acompaña de lentificación de las funciones psíquicas y físicas, con escasa resistencia al frío. En el extremo opuesto, la secreción tiroidea excesiva ocasiona consunción corporal, nerviosismo, taquicardia y generación excesiva de calor. La función tiroidea es controlada por la hormona estimulante de tiroides (TSH) o tirotropina de la adenohipófisis. A su vez, la secreción de dicha hormona es intensificada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo, también sujeta a control por retroalimentación negativa al aumentar las concentraciones de hormonas tiroideas, las cuales actúan en la adenohipófisis y el hipotálamo.

La segunda función de la glándula tiroides es secretar calcitonina, hormona que regula los valores circulantes de calcio. La función mencionada se expone en el capítulo 23, en el contexto más amplio de la homeostasis integral de dicho ion.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La forma de la glándula tiroides recuerda un poco la de una mariposa, "a horcajadas" sobre la tráquea en la cara anterior del cuello. Se desarrolla a partir de una evaginación del suelo de la faringe; el **conducto tirogloso**, el cual define la trayectoria de la glándula desde la lengua hasta el cuello, a veces persiste en el adulto. Los dos lóbulos de la glándula en el ser humano están conectados por un puente hístico, el **istmo del tiroides** y de este último nace un **lóbulo piramidal**, por delante de la laringe (fig. 20-1). La glándula está muy vascularizada y tiene uno de los índices mayores de flujo sanguíneo por gramo de tejido, entre todos los órganos corporales.

La porción de la glándula encargada de la producción de hormona tiroidea consiste en múltiples **folículos o ácinos**. Cada folículo esférico está rodeado de una sola capa de células epiteliales polarizadas llenas de un material proteináceo de color rosa llamado **coloide**. Dicho material está compuesto de manera predominante por la glucoproteína, tiroglobulina. Si la glándula está inactiva, el coloide abunda, los folículos son grandes y las células que los revisten en su interior se aplanan. En la glándula activa, los folículos son pequeños, las células son cúbicas o cilíndricas y se advierten las zonas de resorción activa del coloide al interior de los tirocitos en la forma de "lagunas de resorción" (fig. 20-2).

Las microvellosidades sobresalen en el interior del coloide desde el vértice de las células tiroideas y, en su interior, se extienden los conductillos. El retículo endoplásmico se destaca, signo que es común a muchas células glandulares y se identifican los gránulos secretores que contienen tiroglobulina (fig. 20-3). Las células tiroideas individuales se hallan sobre una lámina basal que las separa de los capilares vecinos; estos últimos son fenestrados, con forma similar a la observada en otras glándulas endocrinas (cap. 32).

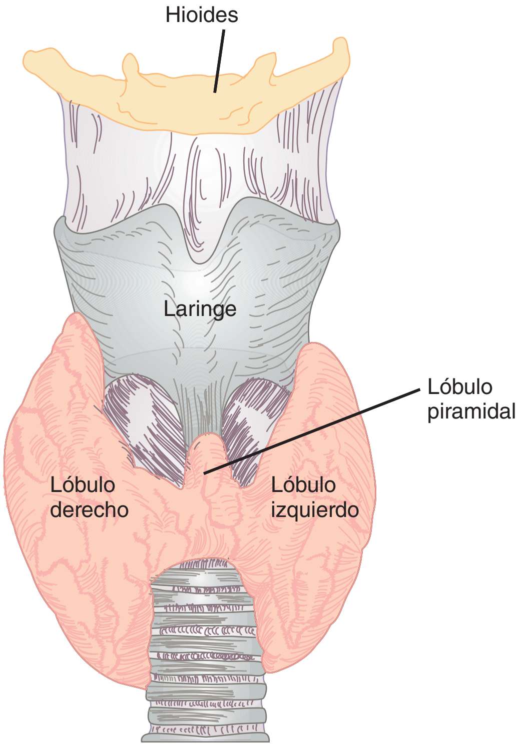

Hioides
Laringe
Lóbulo piramidal
Lóbulo derecho
Lóbulo izquierdo

FIGURA 20-1 **La tiroides del ser humano.**

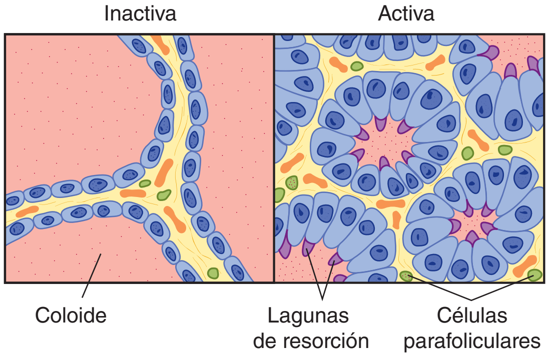

Inactiva
Activa
Coloide
Lagunas de resorción
Células parafoliculares

FIGURA 20-2 **Estructura histológica de la tiroides.** Se destacan las "lagunas de resorción" pequeñas "en sacabocado" en el coloide, junto a las células en la glándula activa.

FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

ASPECTOS QUÍMICOS

La principal hormona secretada por la glándula tiroides es la **tiroxina** (**T_4**) y, en cantidades mucho menores, la **triyodotironina** (**T_3**). Esta última posee actividad biológica mucho mayor que la tiroxina y es generada de manera específica en su sitio de acción en tejidos periféricos, por desyodación de la tiroxina (véase adelante). Las dos hormonas son aminoácidos que contienen yodo (fig. 20-4). En la sangre venosa que sale de la tiroides, se identifican también cantidades pequeñas de triyodotironina inversa

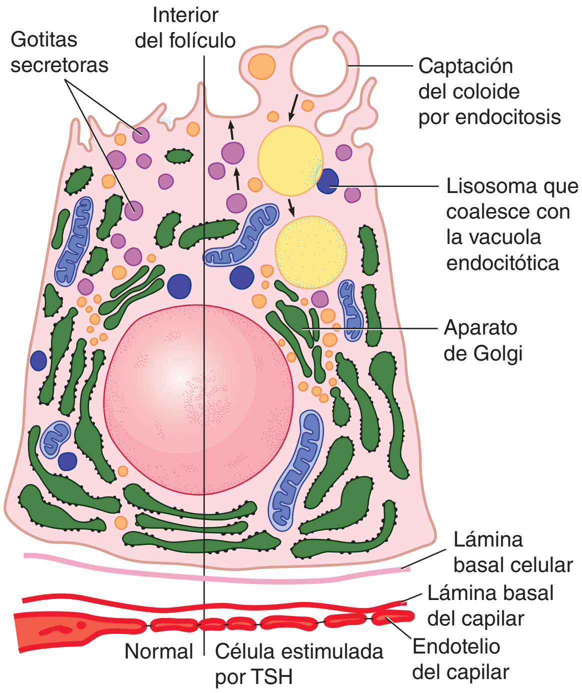
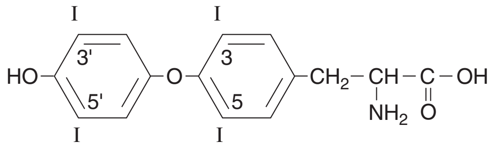
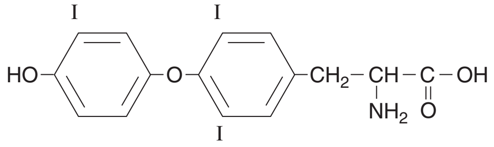

Gotitas secretoras
Interior del folículo
Captación del coloide por endocitosis
Lisosoma que coalesce con la vacuola endocitótica
Aparato de Golgi
Lámina basal celular
Lámina basal del capilar
Endotelio del capilar
Normal
Célula estimulada por TSH

FIGURA 20-3 **Célula tiroidea. Izquierda:** estructura normal. **Derecha:** después de estimulación con hormona estimulante de tiroides (TSH). Las flechas en el lado derecho indican la secreción de tiroglobulina en el coloide. En la derecha, también se incluye la endocitosis del coloide y la aparición de una vacuola que contiene coloide. La célula se apoya sobre un capilar con fenestraciones en la pared endotelial.



3,5,3',5',-tetrayodotironina (tiroxina, [T_4])



3,5,3',-triyodotironina (T_3)

FIGURA 20-4 **Hormonas tiroideas.** Los números en los anillos de la fórmula de tiroxina (T_4) señalan el número de las posiciones en la molécula. La triyodotironina inversa (RT_3) es la 3,3',5'-triyodotironina.

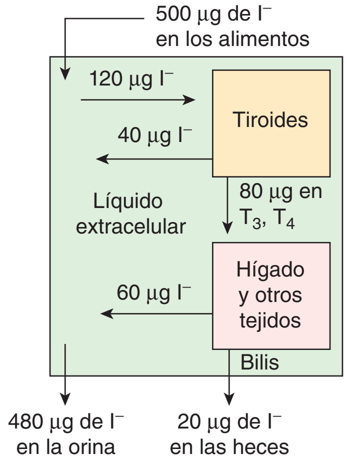


FIGURA 20-5 **Metabolismo del yodo.** T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina.

(3,3',5'-triyodotironina [RT_3]) y otros compuestos. Esta última no posee actividad biológica.

HOMEOSTASIA DEL YODO

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de hormona tiroidea. El que está presente en los alimentos es absorbido por los intestinos y llega a la circulación. Las vías ulteriores que sigue se resumen en la figura 20-5. La ingestión mínima diaria de dicho metaloide para conservar en límites normales la función del tiroides es de 150 µg en adultos. En casi todos los países desarrollados, la complementación a base de sal de mesa denota que el ingreso promedio de dicho elemento con los alimentos es de unos 500 µg/día, aproximadamente. Los principales órganos que captan el yodo circulante son la glándula tiroides que lo usa para sintetizar sus hormonas y, los riñones, los cuales lo excretan por la orina. A la tiroides se incorporan 120 µg/día, con los ritmos normales de síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. La glándula secreta 80 µg/día, en la forma de triyodotironina y tiroxina, en tanto que regresan por difusión 40 µg/día al líquido extracelular (ECF). Estas dos hormonas circulantes son metabolizadas en hígado y otros tejidos, y retornan al líquido extracelular otros 60 µg/día. Algunos derivados de hormonas tiroideas son excretados por la bilis y parte del yodo en ellos es resorbido (circulación enterohepática), pero por las heces hay una pérdida neta de unos 20 µg de yodo al día. Por lo comentado, la cantidad total de yodo que se incorpora al líquido extracelular es de 500 + 40 + 60 = 600 µg/día; del yodo mencionado, 20% es captado por la tiroides, en tanto 80% es excretado por la orina.

TRANSPORTE DE YODO POR LOS TIROCITOS

Las membranas basolaterales de los tirocitos frente a los capilares contienen un **cotransportador unidireccional** de dos iones de sodio y uno de yodo (**NIS**) que lleva a éstos al interior de la célula con cada ciclo, contra el gradiente electroquímico del yodo; dicho cotransportador es capaz de generar concentraciones de yodo intracelulares 20 a 40 veces mayores que las que prevalecen en el plasma. El proceso incluye un transporte activo secundario (cap. 2), y la energía la suministra la salida activa de sodio, desde los tirocitos, por acción de la ATPasa de sodio y potasio. El cotransportador unidireccional de iones de sodio y yodo es regulado por mecanismos transcripcionales, y por entrada y salida activos en la membrana basolateral del tirocito; en particular, la hormona estimulante de tiroides (TSH; véase adelante) induce la expresión de dicho cotransportador y su retención en la membrana basolateral, sitio donde media la captación sostenida de yodo.

El yodo debe salir del tirocito por la membrana apical para llegar al coloide, en el cual se producirán las primeras etapas de la síntesis de hormonas tiroideas. Según expertos, esta fase de transporte es mediada, por lo menos en parte, por un cambiador de cloro/yodo conocido como **pendrina**. La proteína mencionada fue identificada originalmente como el producto del gen que ocasiona el síndrome de Pendred, y en él los pacientes manifiestan disfunción tiroidea y sordera. La pendrina (SLC26A4), es un miembro de la gran familia de cambiadores aniónicos SLC26.

La relación que guarda la función tiroidea con el yodo es peculiar y característica. Como se expone en párrafos ulteriores, el yodo es esencial para la función normal de la glándula, pero su deficiencia o exceso inhiben la función de la tiroides.

Las glándulas salivales, la mucosa gástrica, la placenta, el cuerpo ciliar del ojo, el plexo coroideo, las glándulas mamarias y algunos cánceres derivados de los tejidos comentados, también expresan el cotransportador unidireccional de iones de sodio y yodo, y transportan yodo contra el gradiente de concentración, pero el portador en tales tejidos no es modificado por la hormona estimulante de tiroides. No se conoce la importancia fisiológica de todos estos mecanismos que concentran yodo fuera de la tiroides, pero quizá sean una manera de lograr la radioablación con radioisótopos, de células cancerosas que expresen dicho cotransportador; la estrategia anterior también es útil para la destrucción de tumores tiroideos.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En el límite (interfaz) entre el tirocito y el coloide, el yoduro es objeto de un proceso conocido como organificación. En primer lugar es oxidado hasta la forma de yodo, para después ser incorporado en la posición del carbono tres de residuos tirosínicos que son parte de la molécula de tiroglobulina en el coloide (fig. 20-6).

La **tiroglobulina** es una glucoproteína compuesta de dos subunidades con peso molecular de 660 kDa. Contiene 10% de carbohidrato en peso; también posee 123 residuos tirosínicos, pero en las hormonas tiroideas son incorporados normalmente sólo cuatro a ocho de ellos. La tiroglobulina es sintetizada en las células tiroideas y secretada al coloide, por medio de exocitosis de gránulos. La oxidación y la reacción del yoduro con la tiroglobulina secretada es mediada por la **peroxidasa tiroidea**, enzima ubicada en la membrana apical del tirocito. Las hormonas tiroideas producidas de ese modo siguen siendo parte de la molécula de tiroglobulina, mientras sea necesario. El coloide, por sí mismo, es un depósito de hormonas tiroideas, y los seres humanos pueden consumir alimentos absolutamente carentes de yodo, incluso durante dos meses antes de que surja disminución en las concentraciones de hormonas tiroideas, circulantes. Cuando es necesaria la secreción de las hormonas mencionadas, el coloide es internalizado por los tirocitos por endocitosis y orientado a la desintegración lisosómica. De este modo, se hidrolizan las ligaduras péptidas de la tiroglobulina y pasan tiroxina y triyodotironina libres al citosol y de allí a los capilares (consúltese adelante). Los tirocitos desempeñan cuatro funciones: reúnen y transportan yodo; sintetizan tiroglobulina y la secretan al coloide; fijan yodo en la tiroglobulina para sintetizar hormonas tiroideas y separan estas últimas de la tiroglobulina para secretarlas en la circulación.

La síntesis de hormonas tiroideas es un fenómeno con varias fases. La peroxidasa tiroidea genera especies de yodo reactivo que atacan la tiroglobulina. El primer producto es la monoyodotirosina (MIT). En la siguiente fase, esta última es yodada en el carbono 5 para formar diyodotirosina (DIT). En el paso siguiente, dos moléculas de dicha hormona son sujetas a condensación oxidativa para formar tiroxina, con eliminación de la cadena lateral de alanina, desde la molécula que forma el anillo exterior. Se han planteado dos teorías acerca de cómo acaece dicha **reacción de acoplamiento**. La primera sostiene que éste ocurre cuando las dos moléculas de diyodotirosina se fijan a la tiroglobulina (acoplamiento intramolecular). La otra afirma que la diyodotirosina que forma el anillo exterior, es "separada" originalmente de la tiroglobulina (acoplamiento intermolecular). En uno y otro casos, la peroxidasa tiroidea participa en el acoplamiento y en la yodación. Se forma triyodotironina por condensación de monoyodotirosina con diyodotirosina. También surge una cantidad pequeña de triyodotironina inversa, tal vez por condensación de diyodotirosina con monoyodotirosina. En la tiroides normal del ser humano, la distribución promedio de los compuestos yodados es: 23%, monoyodotirosina; 33%, diyodotirosina; 35%, tiroxina y 76% triyodotironina. Se detectan sólo cantidades ínfimas de triyodotironina inversa y otros componentes.

La glándula tiroidea del ser humano secreta en promedio 80 μg (103 nmol) de tiroxina; 4 μg (7 nmol) de triyodotironina y 2 μg (3.5 nmol) de triyodotironina inversa al día (fig. 20-7). La monoyodotirosina y la diyodotirosina no son secretadas. Dichas tirosinas yodadas son desyodadas por una **desyodasa yodotirosínica**. Ello representa un mecanismo para recuperar el yodo, ligar tirosinas y reciclarlas para ciclos adicionales de síntesis hormonal. El yodo liberado por desyodación de monoyodotirosina y de diyodotirosina es reaprovechado en la glándula y normalmente aporta el doble de yodo para la síntesis hormonal, en comparación con el cotransportador unidireccional de iones

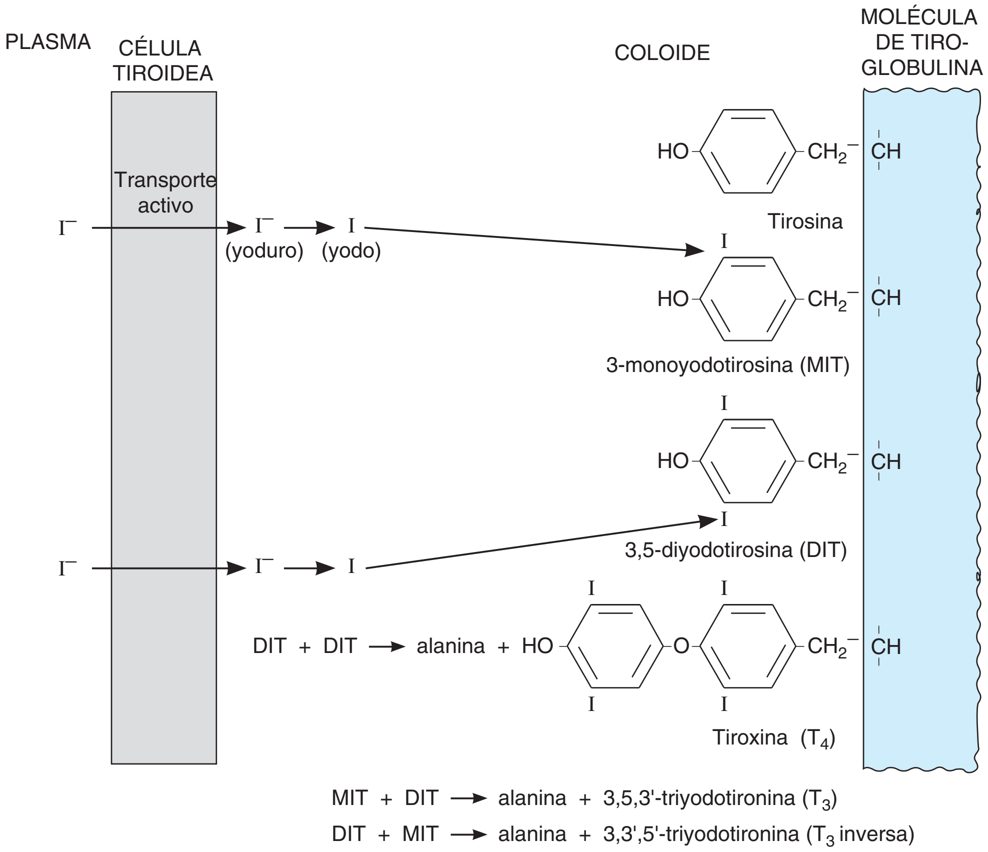


FIGURA 20-6 **Esquema de la biosíntesis de hormonas tiroideas.** La yodación de la tirosina se produce en el borde apical de las células tiroideas, en tanto que las moléculas están fijadas en el enlace péptido en la tiroglobulina.

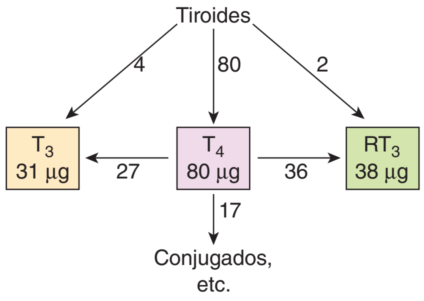


FIGURA 20-7 **Secreción e interconversión de hormonas tiroideas en adultos normales.** Las cifras señalan microgramos al día. Gran parte de triyodotironina (T_3) y la triyodotironina inversa (RT_3) se forma a partir de la desyodación de la tiroxina (T_4) en los tejidos, y la tiroides secreta sólo cantidades pequeñas.

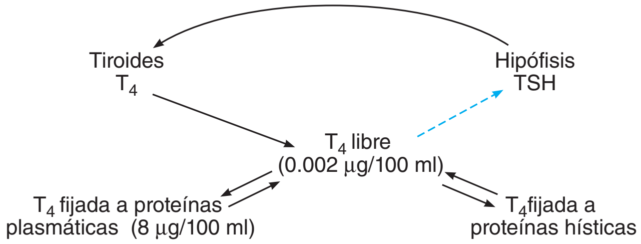


FIGURA 20-8 **Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas.** T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante de tiroides.

sodio y yodo. En sujetos con ausencia congénita de la desyodasa yodotirosínica, aparecen monoyodotirosina y diyodotirosina en la orina y surgen síntomas de deficiencia de yodo (véase adelante). Las tironinas yodadas son resistentes a la actividad de la desyodasa yodotirosínica y por ello permiten el paso de tiroxina y triyodotironina a la circulación.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

FIJACIÓN A PROTEÍNAS

Los valores plasmáticos totales y normales de **tiroxina** en adultos son de 8 μg/100 ml (103 nmol/L), y las concentraciones de **triyodotironina plasmática** son de 0.15 μg/100 ml (2.3 nmol/L), aproximadamente. Las dos hormonas son relativamente lipófilas y, por esa razón, sus formas libres en el plasma se hallan en equilibrio con un conjunto mucho mayor de hormonas tiroideas fijadas a proteínas en el plasma y en los tejidos. La glándula tiroidea agrega hormonas libres a la reserva común circulante y son precisamente ellas las que están fisiológicamente activas en el plasma y que ejercen una acción de retroalimentación para inhibir la secreción de hormona estimulante de tiroides por la hipófisis (fig. 20-8). La función de fijación a proteínas al parecer incluye conservar una reserva común grande de hormona que se pueda desplazar fácilmente según se necesite. Además, por lo menos respecto de la triyodotironina, la fijación hormonal evita la captación excesiva por las primeras células con las cuales se tope la molécula y estimula la distribución uniforme en tejidos. Es posible medir por radioinmunoensayo tiroxina y triyodotironina totales. Se cuenta también con cuantificaciones directas; éstas miden de manera específica sólo las formas libres de las hormonas; tales mediciones son las más importantes que se realizan desde el punto de vista clínico, dado que son formas activas y porque se observan variaciones adquiridas y congénitas en las concentraciones de proteínas fijadoras de una persona a otra.

Las proteínas plasmáticas fijadoras de hormonas tiroideas son la **albúmina**, una prealbúmina llamada **transtiretina** (denominada antes **prealbúmina fijadora de tiroxina**), y una globulina conocida como **globulina fijadora de tiroxina** (**TBG**). De las tres proteínas, la albúmina es la que posee la mayor habilidad para fijar tiroxina (es decir, se une a la mayor parte de tiroxina antes de saturarse), y la globulina fijadora de tiroxina posee la menor capacidad en ese sentido. Sin embargo, las **afinidades** de las proteínas por tiroxina (es decir, la avidez con la cual fijan tiroxina en circunstancias fisiológicas) son tales, que gran parte de la tiroxina circulante está fijada a dicha globulina (cuadro 20-1), y está ocupado más de 33% de los sitios de unión en la proteína. Cantidades menores de tiroxina se hallan unidas a transtiretina y albúmina. La semivida de la primera es de dos días, en tanto que la de la globulina fijadora de tiroxina es de cinco días y, la de la albúmina, de 13 días.

En circunstancias normales, 99.98% de tiroxina en plasma se encuentra en forma ligada; el nivel de tiroxina libre es sólo de 2 ng/dl. Existe muy poca tiroxina en la orina. Su semivida biológica dura seis a siete días y su volumen de distribución es menor que el del líquido extracelular (10 L o, en promedio, 15% del peso corporal). Todas las propiedades mencionadas son características de una sustancia que se fija ávidamente a proteínas.

La unión de triyodotironina no es tan grande; de los 0.15 μg/100 ml que están normalmente en el plasma, se halla libre 0.2% (0.3 ng/100 ml). El 99.8% restante está fijado a proteína, 46% a globulina fijadora de tiroxina y gran parte de la fracción restante a la albúmina; por ello, hay pequeñísima fijación a la transtiretina (cuadro 20-1). La menor unión de la triyodotironina se vincula con que la triyodotironina tiene una semivida más breve que la de tiroxina; además, su acción en los tejidos es mucho más rápida. La triyodotironina inversa también se une a la globulina fijadora de tiroxina.

FLUCTUACIONES EN LA FIJACIÓN

Al aumentar de manera sostenida y repentina la concentración de proteínas fijadoras de hormona tiroidea en el plasma, disminuye la concentración de las hormonas en estado libre. Sin embargo, dicho cambio es temporal, porque el decremento de la concentración de hormonas libres en la circulación estimula

CUADRO 20-1 **Fijación de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas en adultos normales**

		Cantidad de hormona fijada circulante (%)	
Proteínas	**Concentración en plasma (mg/100 ml)**	**T_4**	**T_3**
Globulina fijadora de tiroxina (TBG)	2	67	46
Transtiretina (prealbúmina fijadora de tiroxina [TBPA])	15	20	1
Albúmina	3 500	13	53

T_4, tiroxina; T_3, triyodotironina.

la secreción de hormona estimulante de tiroides, la cual, a su vez, incrementa la generación de hormonas tiroideas libres. Finalmente se alcanza un nuevo equilibrio en el cual aumenta la cantidad total de hormonas tiroideas en sangre, pero son normales la concentración de hormonas libres, su metabolismo y el ritmo de la secreción de hormona estimulante de tiroides. Se observan cambios contrarios correspondientes cuando se reduce la concentración de proteína fijadora de hormonas tiroideas. Como consecuencia, son **eutiroideos** los sujetos con incremento o disminución de las concentraciones de proteínas fijadoras, en particular, globulina fijadora de tiroxina (de manera característica, no son hipertiroideos ni hipotiroideos).

Los valores de globulina fijadora de tiroxina aumentan en personas que reciben estrógeno y durante el embarazo, así como después de recibir fármacos diversos (cuadro 20-2); las cifras disminuyen por acción de glucocorticoides, andrógenos y danazol, andrógeno débil, y L-asparaginasa, un antineoplásico. Otros fármacos, incluidos los salicilatos, el anticonvulsivo fenilhidantoína y los antineoplásicos, mitotano (*o, p'*-DDD) y 5-fluorouracilo, inhiben la fijación de tiroxina y triyodotironina a la globulina fijadora de tiroxina; como consecuencia, generan cambios similares a los producidos por un decremento de la concentración de dicha globulina fijadora. Es posible originar transformaciones en la tiroxina y la triyodotironina plasmáticas totales, por cambios en la concentración plasmática de albúmina y prealbúmina.

METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

La tiroxina y la triyodotironina son desyodadas en hígado, riñones y otros tejidos. Las reacciones mencionadas además de catabolizar las hormonas, generan aporte local de triyodotironina de manera específica, la cual, según expertos, constituye el mediador primario de los efectos fisiológicos de la secreción tiroidea. La tercera parte de tiroxina circulante normalmente es transformada en triyodotironina en el adulto y, 45%, a triyodotironina inversa. Como se señala en la figura 20-7, la tiroides secreta sólo 13% aproximadamente de triyodotironina circulante y 87% de tal hormona es formada por desyodación de tiroxina; de modo similar, sólo 5% de triyodotironina inversa circulante es secretada por la tiroides y 95% es producto de desyodación de tiroxina. Es importante destacar que en diversos tejidos se observan diferencias notables en la proporción entre triyodotironina y tiroxina. Dos tejidos que muestran proporciones altísimas entre una y otra hormona son la hipófisis y la corteza cerebral, y ello depende de la expresión de desyodasas específicas, como se comentará.

En las hormonas tiroideas, actúan tres desyodasas: D_1, D_2, y D_3. Todas tienen la peculiaridad de contener un aminoácido inusual, la seleniocisteína, en la cual el azufre es sustituido por selenio, y éste es esencial para su actividad enzimática. La desyodasa 1 (D_1) aparece en grandes concentraciones en hígado, riñones, tiroides e hipófisis. Al parecer es la encargada predominante de "controlar" la formación de triyodotironina a partir de tiroxina en la periferia. La desyodasa 2 (D_2) aparece en encéfalo, hipófisis y grasa parda. También contribuye a la formación de triyodotironina. En el cerebro, se encuentra en la astroglia y genera un aporte de triyodotironina a las neuronas. La desyodasa 3 (D_3) también surge en el encéfalo y los órganos de la reproducción. Actúa únicamente en el carbono de la posición 5 de tiroxina y triyodotironina y probablemente sea la fuente principal de triyodotironina inversa en sangre y tejidos. De manera global, al parecer las desyodasas son las conservadoras de las diferencias en las proporciones entre triyodotironina y tiroxina (T_3/T_4) en los tejidos del organismo. En el cerebro en particular, la intensa actividad de la desyodasa asegura el aporte suficiente de triyodotironina activa.

Una fracción de las dos hormonas tiroideas es transformada todavía más en desyodotirosinas por acción de las desyodasas. Las dos hormonas también son conjugadas en el hígado para formar sulfatos y glucurónidos; estos conjugados llegan a la bilis y por ella pasan al intestino. Los conjugados anteriores son hidrolizados y algunos se resorben (circulación enterohepática), pero otros son excretados por las heces. Además, una fracción de las dos hormonas tiroideas pasa directamente de la sangre al interior del intestino. El yoduro que se pierde por tales vías es de 4%, en promedio, de la pérdida diaria total de yoduros.

FLUCTUACIONES EN LA DESYODACIÓN

En la vida fetal, se forma una cantidad mayor de triyodotironina inversa y, menor, de triyodotironina, proporción que cambia y se transforma en la del adulto, unas seis semanas después del nacimiento. Algunos fármacos inhiben las desyodasas y hacen que disminuyan los valores plasmáticos de triyodotironina y, de manera recíproca, aumenten los de triyodotironina inversa. La deficiencia de selenio ejerce el mismo efecto. Las desyodasas son suprimidas por muy diversos trastornos extratiroideos; éstos incluyen quemaduras, traumatismos, cáncer avanzado, cirrosis, insuficiencia renal, infarto de miocardio y trastornos febriles. El decremento en la concentración de triyodotironina surgido por los trastornos mencionados, desaparece con la recuperación

CUADRO 20-2 **Efectos de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de proteínas fijadoras de hormona tiroidea, en parámetros de la función tiroidea después de llegar al equilibrio**

Estado	Concentraciones de proteínas fijadoras	Valor plasmático total de T_4, T_3 y RT_3	Valor plasmático de T_4, T_3 y RT_3 libres	Hormona estimulante de tiroides (TSH) plasmática	Cuadro clínico
Hipertiroidismo	Normales	Alto	Alto	Bajo	Hipertiroidismo
Hipotiroidismo	Normal	Bajo	Bajo	Alto	Hipotiroidismo
Estrógenos, metadona, heroína, tranquilizantes mayores, clofibrato	Altas	Alto	Normal	Normal	Eutiroidismo
Glucocorticoides, andrógenos, danazol, asparaginasa	Bajas	Bajos	Normal	Normal	Eutiroidismo

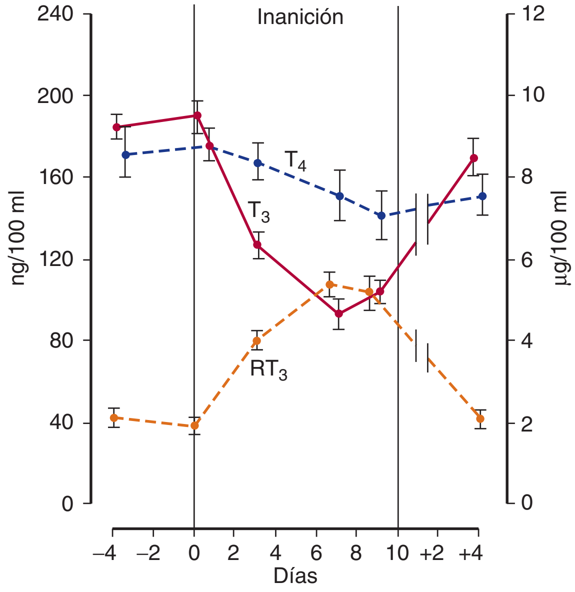


FIGURA 20-9 **Efecto de la inanición en las concentraciones plasmáticas de tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3) y triyodotironina inversa (RT_3) en seres humanos.** Se observan cambios similares en enfermedades consuntivas. A la izquierda, se incluye la escala para triyodotironina y triyodotironina inversa y, a la derecha, está la que corresponde a tiroxina. (Tomada de Burger AG: New aspects of the peripheral action of thyroid hormones. Triangle Sandoz J Med Sci 1983;22:175. Copyright © 1983 Sandoz LTD; Basel, Switzeland.)

clínica. Es difícil saber si las personas con deficiencia de triyodotironina originada por fármacos y enfermedades presentan hipotiroidismo leve.

La alimentación tiene un efecto neto en la conversión de tiroxina en triyodotironina. En sujetos en ayuno, se reducen 10 a 20% las cifras de triyodotironina en 24 h, porcentaje que llega a 50% en un plazo de tres a siete días, con el incremento correspondiente en la concentración de triyodotironina inversa (fig. 20-9). Los valores de tiroxina libre y fijada, prácticamente siguen siendo normales. Durante el ayuno más duradero, se normaliza la triyodotironina inversa pero persiste el nivel menor de triyodotironina. Al mismo tiempo, se reduce el metabolismo basal (BMR) y también la excreción de nitrógeno por la orina, lo cual constituye un índice de la desintegración proteínica. De ese modo, la disminución del valor de triyodotironina permite conservar calorías y proteínas. Por lo contrario, la alimentación excesiva incrementa la concentración de triyodotironina y aminora la de triyodotironina inversa.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN TIROIDEA

La función tiroidea es regulada de modo predominante por variaciones en el valor de hormona estimulante de tiroides hipofisaria en la circulación (fig. 20-8). La secreción de dicha hormona se intensifica por la acción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH; cap. 18) hipotalámica, y es inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa por las concentraciones circulantes de las formas libres de tiroxina y triyodotironina. El efecto de la tiroxina es intensificado por la producción de triyodotironina en el citoplasma de las células hipofisarias, gracias a la 5'-D_2 que contienen. El estrés también impide la secreción de hormona estimulante de tiroides y, en animales de experimentación, la intensifica el frío y la disminuye el calor.

BIOQUÍMICA Y METABOLISMO DE LA HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES

La TSH humana es una glucoproteína que contiene 211 residuos aminoácidos; la componen dos subunidades llamadas α y β. La primera es codificada por un gen en el cromosoma 6 y, la segunda, por otro en el cromosoma 1. Las dos subunidades se hallan unidas por enlaces no covalentes en las células tirotrópicas hipofisarias. La hormona estimulante de tiroides α (TSH-α) es idéntica a la subunidad α de las hormonas luteinizante (LH), estimulante de los folículos (FSH) y la gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) (caps. 24 y 25). La subunidad β confiere especificidad funcional a la hormona estimulante de tiroides. La estructura de esta última varía de una especie a otra, pero las TSH de otros mamíferos es biológicamente activa en seres humanos.

La semivida biológica de dicha hormona humana es de unos 60 min. La mayor parte de esta hormona se desintegra en los riñones y, en menor magnitud, en el hígado. Su secreción es pulsátil y su producción media comienza a aumentar a las 21:00 h para alcanzar un máximo en la medianoche y disminuir durante el día. La velocidad normal de secreción es de 110 µg/día, aproximadamente, y el valor plasmático medio es de 2 µg/ml (fig. 20-10).

La subunidad α en gonadotropina coriónica humana es igual a la que se halla en la hormona estimulante de tiroides y, por esa razón, cantidades grandes de dicha gonadotropina activan de manera inespecífica los receptores tiroideos. En algunas personas con tumores benignos o malignos de origen placentario, las concentraciones plasmáticas de la gonadotropina coriónica humana pueden incrementarse tanto que originen hipertiroidismo leve.

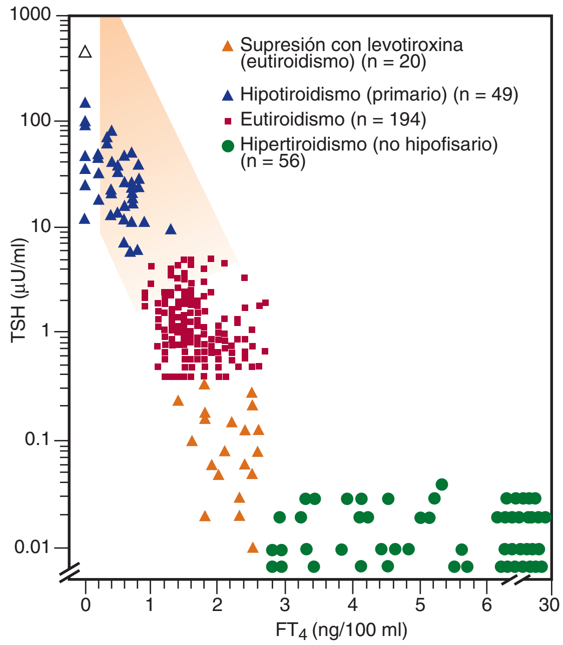


FIGURA 20-10 **Relación entre el valor plasmático de hormona estimulante de tiroides (TSH), medido por radioinmunoensayo muy sensible, y la cifra plasmática de tiroxina (T_4) libre, cuantificada por medio de diálisis (FT_4).** La escala para hormona estimulante de tiroides es logarítmica.

EFECTOS DE LA HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES EN LA TIROIDES

Después de extirpar la hipófisis, se reduce la función de la glándula tiroides y ella se atrofia; cuando se proporciona la hormona tiroestimulante, se reactiva la función tiroidea. A minutos de la inyección de hormona estimulante de tiroides, aumenta la fijación de yoduros, la síntesis de triyodotironina y tiroxina y de las yodotirosinas, la secreción de tiroglobulina y su paso al coloide, así como la endocitosis del coloide. En cuestión de horas, se eleva la captación de yoduros; se incrementa el riego sanguíneo y, si el tratamiento con hormona estimulante de tiroides se establece a largo plazo, surge hipertrofia de las células y aumenta el peso de la glándula.

Siempre que sea duradera la estimulación con hormona estimulante de tiroides, habrá agrandamiento detectable de la glándula tiroides, cuadro clínico llamado **bocio**.

RECEPTORES DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES

El receptor de ésta de manera característica es una estructura que comprende un segmento septámero transmembrana, acoplado a proteína G, el cual activa la adenilil ciclasa por medio de G_s. También activa la fosfolipasa C (PLC; *phospholipase* C). A semejanza de los receptores de otras hormonas glucoproteínicas, posee un dominio extracelular glucosilado extendido.

OTROS FACTORES QUE MODIFICAN EL CRECIMIENTO DE LA TIROIDES

Además de los receptores de hormona estimulante de tiroides, los tirocitos expresan receptores del factor I insuliniforme de crecimiento (IGF-I), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros factores de crecimiento. El primero y el segundo de estos factores estimulan el crecimiento, en tanto lo inhiben el interferón γ y el factor α de necrosis tumoral. No se ha definido con precisión la participación fisiológica precisa de los factores mencionados en el crecimiento tiroideo, pero el efecto de las citocinas denota que la función de la glándula podría ser inhibida en casos de inflamación crónica, lo cual quizá contribuya a la caquexia o el adelgazamiento.

MECANISMOS DE CONTROL

Los mecanismos que regulan la secreción tiroidea se resumen en la figura 20-8. El efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas en la secreción de hormona estimulante de tiroides, se ejerce en parte a nivel hipotalámico, pero también en gran medida se debe a la acción en la hipófisis, porque tiroxina y triyodotironina bloquean el incremento de la secreción de tirotropina, causado por la hormona liberadora de tirotropina. El uso de tiroxina o triyodotironina en infusión intravenosa disminuye la cifra circulante de hormona estimulante de tiroides, que aminora de modo patente en una hora. En animales de experimentación, surge al principio un aumento en el contenido de hormona estimulante de tiroides en la hipófisis antes de su reducción, y ello denota que las hormonas tiroideas impiden la secreción antes de anular su síntesis. Al parecer, los efectos en la secreción y la síntesis de hormona estimulante de tiroides, dependen de la síntesis proteínica, a pesar de que la secreción es relativamente rápida.

La conservación diaria de la secreción tiroidea depende de la interrelación retroalimentaria de las hormonas tiroideas con la hormona estimulante de tiroides y la hormona liberadora de tirotropina (fig. 20-8). Los ajustes, al parecer mediados por esta última, comprenden la secreción mayor de hormonas tiroideas causada por el frío y, posiblemente, su disminución con el calor. Es importante destacar que a pesar de que el frío origina incrementos netos en hormona estimulante de tiroides circulante en animales de experimentación y lactantes humanos, el aumento generado por el descenso térmico en los adultos humanos es insignificante. Como consecuencia, en adultos, la mayor generación térmica causada por la elevación de la secreción de hormonas tiroideas (**termogénesis por hormonas tiroideas**), no interviene (o lo hace de manera mínima) en la respuesta al frío. Las tensiones tienen un efecto inhibidor en la secreción de hormona liberadora de tirotropina. La dopamina y la somatostatina actúan a nivel hipofisario para impedir la secreción de hormona estimulante de tiroides, pero se desconoce si tienen alguna importancia fisiológica en la regulación de la secreción de la hormona tiroestimulante. Los glucocorticoides también inhiben la secreción de dicha hormona.

En épocas pasadas, se acostumbraba definir la cantidad de hormona tiroidea necesaria para conservar la función celular normal de sujetos después de extirpar la tiroides, como la cantidad necesaria para normalizar el metabolismo basal, pero hoy se le define como la dosis requerida para normalizar la hormona estimulante de tiroides plasmática. La precisión y la sensibilidad de las técnicas actuales para cuantificar la hormona estimulante de tiroides y la notable relación diversa entre las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroidea libre y estimulante de tiroides plasmática, han hecho que se considere la cuantificación de esta última hormona como una de las mejores pruebas (o indicadores) de la función tiroidea. La cantidad de tiroxina que normaliza la hormona estimulante de tiroides plasmática en sujetos atireóticos es, en promedio, de 112 μg de tiroxina ingeridos diariamente por adultos. Aproximadamente 80% de dicha dosis se absorbe en la parte baja del tubo digestivo; genera un nivel de FT_4I levemente mayor de lo normal, pero FT_3I es normal, lo cual denota que en seres humanos, a diferencia de lo observado en algunos animales de experimentación, el principal regulador retroalimentario de la secreción de hormona estimulante de tiroides es la triyodotironina circulante, y no la tiroxina (recuadros clínicos 20-1 y 20-2).

EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Algunos de los efectos generalizados de estas hormonas en el organismo son consecuencia de la estimulación del consumo de oxígeno (**acción termógena**), si bien las hormonas también modifican el crecimiento y el desarrollo en los mamíferos, auxilian en la regulación del metabolismo de lípidos e intensifican la absorción de carbohidratos en los intestinos (cuadro 20-5, en la página 311). También intensifica la disociación de oxígeno, de la hemoglobina, al incrementar el valor eritrocítico de 2,3-difosfoglicerato (DPG; 2,3-*diphosphoglycerate*) (cap. 36).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las hormonas tiroideas penetran en las células y la triyodotironina se fija a los receptores tiroideos (TR) en el núcleo. La tiroxina también se fija, aunque con menor avidez. El complejo de hormona/receptor así formado se une al ácido desoxirribonucleico (DNA) por medio de “dedos” de cinc e intensifica (o en algunos casos disminuye) la expresión de genes diferentes que

RECUADRO CLÍNICO 20-1

Hipofunción tiroidea

El síndrome de **hipotiroidismo** del adulto suele llamarse **mixedema**, si bien el término se utiliza también para señalar de modo específico los cambios cutáneos en tal síndrome. El hipotiroidismo quizá sea la vía final de enfermedades de la tiroides, o consecuencia de insuficiencia hipofisaria o hipotalámica. En los últimos dos casos, la tiroides conserva su propiedad de reaccionar a la hormona estimulante de tiroides (TSH). La función de la glándula puede disminuir en diversos trastornos (cuadro 20-3). Por ejemplo, cuando la ingestión de yodo de los alimentos se reduce a menos de 50 µg/día, es inadecuada la síntesis de hormonas tiroideas y disminuye su secreción. Como consecuencia del incremento de la secreción de hormona estimulante de tiroides, se hipertrofia la tiroides y surge así un **bocio por deficiencia de yodo**, y la glándula puede alcanzar un gran volumen. La frecuencia de los "bocios endémicos" se ha reducido de modo sustancial con la adición obligatoria de yoduros a la sal de mesa. Los fármacos también inhiben la función tiroidea; muchos tienen tal acción al interferir en el mecanismo de atrapado de yoduro o al bloquear la fijación orgánica de yodo. En uno y otro caso, la secreción de hormona estimulante de tiroides es estimulada por la disminución de la concentración de hormonas tiroideas circulantes y surge así bocio. Los **tioureilenos**, compuestos vinculados con tiourea, inhiben la yodación de la monoyodotirosina y bloquean la reacción de acoplamiento. Los dos fármacos utilizados en seres humanos son el propiltiouracilo y el metimazol (fig. 20-11). La yodación de la tirosina es inhibida porque los dos fármacos comentados compiten con los residuos tirosínicos, por el yodo, y son yodados. Además, el propiltiouracilo (pero no el metimazol) inhibe la desyodasa de D_2 y así aminora la conversión de tiroxina en triyodotironina en muchos tejidos extratiroideos. Como aspecto paradójico, los propios yoduros inhiben la función tiroidea en algunas situaciones. En personas normales, dosis grandes de yoduros actúan de modo directo en la tiroides para impedir de modo leve y transitorio la unión orgánica de yoduros y, con ello, reducir la síntesis hormonal; tal fenómeno se conoce como el **efecto de Wolff-Chaikoff**.

En los adultos totalmente atireóticos, el metabolismo basal disminuye a 40%, aproximadamente. El cuadro clínico incluye cabello grueso y escaso, piel seca y amarillenta (carotenémica) y escasa tolerancia al frío. Las funciones psíquicas se tornan lentas, la memoria es deficiente y algunas personas muestran graves síntomas mentales ("locura que acompaña al mixedema"). Hay hipercolesterolemia. Los niños con hipotiroidismo al nacer o desde etapas anteriores, reciben el nombre de **cretinos**, pues son enanos y con retraso psíquico. A escala mundial, el hipotiroidismo congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psíquico evitable. Las causas principales del problema se incluyen en el cuadro 20-3. Abarcan no sólo deficiencia de yodo de la gestante y anomalías congénitas del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides del feto, sino también anticuerpos antitiroideos de la madre, que cruzan la placenta y dañan la tiroides del feto. La tiroxina cruza la placenta y salvo que la gestante sea hipotiroidea, el producto tiene crecimiento y desarrollo normales antes de nacer. Si al nacimiento del neonato se comienza el tratamiento, será bueno el pronóstico de crecimiento y desarrollo normales y casi nunca surgirá retraso mental; por la razón comentada, se practican de manera sistemática las pruebas de detección en busca de hipotiroidismo congénito. Si la gestante también es hipotiroidea, como ocurre en caso de deficiencia de yodo, la deficiencia mental es más profunda y no reacciona de modo tan satisfactorio al tratamiento después de nacer el producto. Se ha calculado que en el mundo 20 millones de personas tienen grados diversos de daño cerebral, causado por deficiencia de yodo en la vida fetal.

La captación de dosis "marcadoras" de yodo radiactivo se puede usar para valorar la función tiroidea (las dosis son diferentes de las de gran magnitud, que originarán ablación química del tejido tiroideo en casos de hipertiroidismo) (recuadro clínico 20-2). El análisis de la cinética del metabolismo del yodo permite conocer también los aspectos fisiológicos básicos de la tiroides (fig. 20-12).

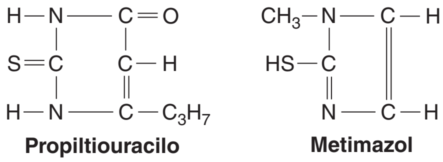
codifican proteínas reguladoras de la función celular (cap. 1). Por lo comentado, los receptores nucleares de hormonas tiroideas pertenecen a la superfamilia de factores de transcripción nuclear sensibles a hormonas.

Se conocen dos genes humanos de los receptores tiroideos: un gen del receptor α en el cromosoma 17 y otro gen del receptor β en el cromosoma 3. Por hibridación alternativa, cada uno forma como mínimo dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) diferentes y con ello dos proteínas de receptor distintas. El TRβ2 se identifica solamente en el cerebro, en tanto que TRα1, TRα2 y TRβ1 tienen distribución amplia. El TRα2 difiere de los tres restantes en que no se fija a triyodotironina y no se ha dilucidado su función. Los receptores tiroideos se fijan al DNA en las formas de monómeros, homodímeros y heterodímeros, con otros receptores nucleares, en particular el receptor X retinoide (**RXR**). El heterodímero TR/RXR no se fija al ácido 9-*cis* retinoico, que es el ligando usual para el receptor X retinoide, pero la unión del receptor tiroideo a DNA se intensifica grandemente en respuesta a las hormonas tiroideas, si el receptor tiene la forma de dicho heterodímero. Se conocen también proteínas coactivadoras y correpresoras que modifican las acciones de los receptores tiroideos. Tal vez dicha complejidad explique la habilidad de las hormonas tiroideas para generar diferentes efectos en el organismo.

En muchas de sus acciones, la triyodotironina actúa con mayor rapidez y su potencia es tres a cinco veces mayor que la de la

CUADRO 20-3 **Causas de hipotiroidismo congénito**

Deficiencia de yodo de la embarazada
Disgenesia de la tiroides fetal
Errores innatos de la síntesis de hormonas tiroideas
Anticuerpos antitiroideos de la madre que cruzan la placenta
Hipotiroidismo por hipopituitarismo fetal



Propiltiouracilo **Metimazol**

FIGURA 20-11 **Estructura de los tioureilenos más usados.**

tiroxina (fig. 20-13); lo anterior se debe a que la triyodotironina no está ligada con tanta avidez a las proteínas plasmáticas como lo está la tiroxina, pero se fija más intensamente a los receptores de hormonas tiroideas. La triyodotironina inversa es inerte (recuadro clínico 20-3).

RECUADRO CLÍNICO 20-2

Hipertiroidismo

Los síntomas de hiperactividad de la tiroides son consecuencia lógica de las acciones de la hormona tiroidea, señaladas en este capítulo. El hipertiroidismo, como consecuencia, se caracteriza por nerviosismo; adelgazamiento; hiperfagia; intolerancia al calor; ensanchamiento de la presión diferencial; un temblor fino de los dedos extendidos; piel caliente y suave; hiperhidrosis y metabolismo basal que va de +10 a +100. El cuadro clínico tiene varias causas (cuadro 20-4); sin embargo, la más habitual es la **enfermedad de Graves** (**hipertiroidismo de Graves**) que comprende 60 a 80% de los casos. El trastorno es de origen autoinmunitario, más frecuente en mujeres, y en éste, los anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante de tiroides lo estimulan; ello a su vez aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina y la tiroides se agranda (bocio). Sin embargo, dado los efectos por retroalimentación de la tiroxina y la triyodotironina, la concentración plasmática de hormona estimulante de tiroides es pequeña y no grande. Otro signo característico de la enfermedad de Graves es la aparición de turgencia de tejidos en las órbitas, con lo cual los globos oculares sobresalen hacia delante (exoftalmía); esta anomalía se observa en 50% de los pacientes y por lo general aparece antes que el hipertiroidismo manifiesto. En la enfermedad de Graves están presentes otros anticuerpos antitiroideos, incluidos los que actúan contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. En la tiroiditis de Hashimoto, los anticuerpos autoinmunitarios terminan por destruir la tiroides, pero durante las fases iniciales, la inflamación de la glándula ocasiona secreción excesiva de hormona tiroidea y tirotoxicosis semejante a la detectada en la enfermedad de Graves. En general, es posible controlar algunos de los síntomas del hipertiroidismo por medio de fármacos del grupo de los tioureilenos señalados antes, o por la administración de yodo radiactivo que destruya parte de la glándula.

ACCIÓN TERMÓGENA

La tiroxina y la triyodotironina incrementan el consumo de oxígeno de prácticamente todos los tejidos con metabolismo activo. Las excepciones serían en el adulto, el cerebro, los testículos, el útero, los ganglios linfáticos, el bazo y la adenohipófisis. En realidad la tiroxina disminuye el consumo de oxígeno por la adenohipófisis, posiblemente porque inhibe la secreción de hormona estimulante de tiroides. El incremento del metabolismo causado por una sola dosis de tiroxina puede cuantificarse después de varias horas y dura seis días o más.

Parte del efecto calorígeno de las hormonas tiroideas proviene del metabolismo de los ácidos grasos que movilizan. Además, las hormonas mencionadas intensifican la actividad de la ATPasa de sodio y potasio de la membrana, en muchos tejidos.

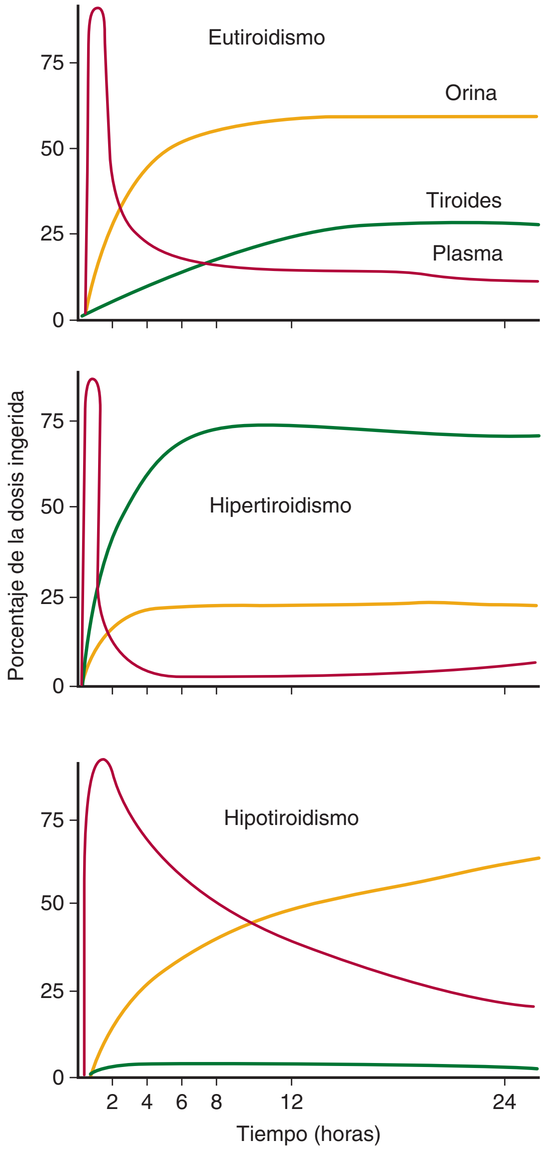


FIGURA 20-12 **Distribución del yodo radiactivo en personas que reciben una dieta con escasez relativa de yodo.** En la gráfica, se comparan los porcentajes con el tiempo transcurrido después de la ingestión de una dosis de yodo radiactivo. En el hipertiroidismo, la radiactividad en el plasma disminuye rápidamente, para aumentar de nuevo, como resultado de la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) "marcados", de la tiroides.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CALORIGÉNESIS

En adultos, cuando la utilización de tiroxina y triyodotironina intensifica el metabolismo, también aumenta la excreción de nitrógeno; si no se incrementa el consumo de alimentos, el organismo catabolizará proteínas y reservas de grasas endógenas, y se perderá peso. En los niños hipotiroideos, dosis pequeñas de las hormonas tiroideas originan equilibrio nitrogenado positivo, porque estimulan el crecimiento, pero dosis grandes causan catabolia proteínica semejante a la originada en el adulto. El potasio liberado durante la catabolia proteínica aparece en la orina y también en este líquido aumenta la excreción de hexosaminas y ácido úrico.

Cuando se eleva el metabolismo, también lo hace la necesidad de todas las vitaminas y quizá surjan síndromes de hipovi-

CUADRO 20-4 Causas de hipertiroidismo

Hiperactividad de la tiroides
Adenoma tóxico solitario
Bocio multinodular tóxico
Tiroiditis de Hashimoto
Tumor hipofisario secretor de hormona estimulante de tiroides (TSH)
Mutaciones que originan activación constitutiva del receptor de TSH
Otras causas inusuales
Extratiroideo
Suministro de triyodotironina (T_3) o tiroxina (T_4) (hipertiroidismo facticio o yatrógeno)
Tejido tiroideo ectópico

taminosis. Se necesitan hormonas tiroideas para que el hígado convierta el caroteno en vitamina A, y si este último se acumula en la corriente sanguínea (**carotenemia**) en el hipotiroidismo, la piel adquiere un color amarillento. La carotenemia debe ser diferenciada de la ictericia, porque en la primera las escleróticas no están amarillentas y sí lo están en la segunda.

Normalmente la piel contiene proteínas diversas combinadas con polisacáridos, ácido hialurónico y ácido condroitinsulfúrico. En el hipotiroidismo, se acumulan los complejos mencionados, con lo que se retiene agua y surge la “hinchazón” característica de la piel (mixedema). Después de proporcionar hormonas tiroideas, las proteínas son metabolizadas y subsiste la diuresis hasta que desaparece el mixedema.

La secreción de leche disminuye en el hipotiroidismo y es estimulada por las hormonas tiroideas, hecho práctico que a veces se utiliza en la industria lechera. Las hormonas tiroideas no esti-

CUADRO 20-5 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Tejido efector	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico Inotrópico	Aumento del número de receptores adrenérgicos β Respuestas más intensas a las catecolaminas circulantes Mayor proporción de la cadena pesada de miosina α (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula la lipólisis
Músculo	Catabólico	Mayor desintegración de proteínas
Hueso	Desarrollo	Estimula el crecimiento normal y el desarrollo óseo
Sistema nervioso	Desarrollo	Estimula el desarrollo normal del cerebro
Intestinos	Metabólico	Mayor absorción de carbohidratos
Lipoproteínas	Metabólico	Formación de receptores de LDL
Otros	Termógeno	Estimulación del consumo de oxígeno por tejidos metabólicamente activos (excepciones: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, adenohipófisis) Intensificación del metabolismo

LDL, lipoproteínas de baja densidad. Modificado con autorización de McPhee SJ, Lingarra VR, Ganong WF (editors): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.

RECUADRO CLÍNICO 20-3

Resistencia a la hormona tiroidea

Algunas mutaciones en el gen que codifica para los receptores tiroideos β, se acompañan de resistencia a los efectos de la triyodotironina y la tiroxina. A menudo, surge resistencia a la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos y la adenohipófisis. Las personas con dicha alteración casi nunca manifiestan hipotiroidismo clínico, porque quizá se conserven los valores plasmáticos de las dos hormonas mencionadas lo suficientemente grandes para superar la resistencia y por ello no se alteran los receptores tiroideos α humanos (hTRα). Sin embargo, el nivel plasmático de la hormona estimulante de tiroides es inadecuadamente alto, ante las concentraciones aumentadas circulantes de triyodotironina y tiroxina, y es difícil su supresión con el suministro exógeno de hormona tiroidea. Algunos sujetos muestran resistencia a la hormona tiroidea solamente en la hipófisis. Manifiestan hipermetabolismo y mayores valores plasmáticos de triyodotironina y tiroxina, si bien sus cifras de hormona estimulante de tiroides no suprimibles son normales. Al parecer, unos cuantos pacientes presentan resistencia periférica con sensibilidad normal de la hipófisis. Muestran hipometabolismo a pesar de que sus niveles plasmáticos de triyodotironina, tiroxina y hormona estimulante de tiroides sean normales, y necesitan dosis grandes de hormonas tiroideas para intensificar su metabolismo. Un dato interesante es que el **trastorno por déficit de atención e hiperactividad**, el cual a menudo se diagnostica en niños hiperactivos e impulsivos, es más frecuente en sujetos con resistencia a la hormona tiroidea, en comparación con la población general, situación que sugiere que los receptores tiroideos β humanos (hTRβ) quizás intervengan de modo especial en el desarrollo encefálico.

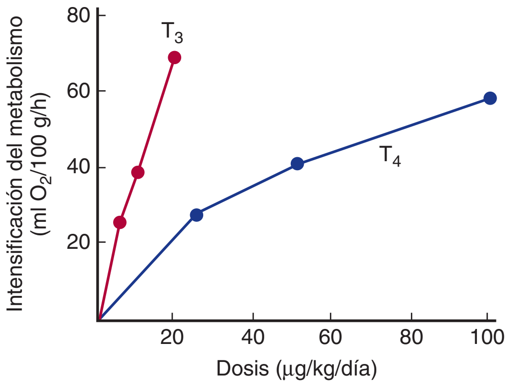


FIGURA 20-13 Respuestas termógenas a las inyecciones subcutáneas de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) en ratas después de extirparles la tiroides. (Tomada de Barker SB: Peripheral actions of thyroid hormones. Fed Proc 1962;21:635.)

mulan el metabolismo del útero, pero son esenciales para que los ciclos menstruales y la fecundidad sean normales.

EFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

Las dosis grandes de hormonas tiroideas hacen que la producción calórica sea lo suficientemente intensa, al grado de aumentar moderadamente la temperatura corporal (cap. 18) y ello, a su vez, activa los mecanismos de disipación calórica. La resistencia periférica disminuye por la vasodilatación cutánea, lo cual incrementa los niveles de absorción de sodio y agua en los riñones, con expansión del volumen sanguíneo. El gasto cardiaco aumenta por la acción directa de las hormonas tiroideas y también por la de las catecolaminas en el corazón, de modo que la presión diferencial (del pulso) y la frecuencia del latido cardiaco aumentan, con acortamiento del tiempo de circulación.

De ninguna manera se forma triyodotironina a partir de tiroxina en los miocitos, pero la triyodotironina de la circulación se incorpora a las células musculares, se combina con sus receptores y entra en el núcleo, en el cual estimula la expresión de algunos genes e inhibe la de otros. Entre los genes estimulados se encuentran el de la cadena pesada de α-miosina, el de ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico, el de los receptores adrenérgicos β, los de las proteínas G, el de la ATPasa de sodio y potasio, y el de algunos conductos de potasio. Los genes inhibidos comprenden el que corresponde a la cadena pesada de miosina β, el fosfolambano, dos tipos de adenilil ciclasa, receptores nucleares de triyodotironina y NCX (acrónimo de ***s**odium **c**alcium e**x**changer*), el cambiador de los iones sodio y calcio. El resultado neto es la aceleración de la frecuencia cardiaca y la intensificación de la fuerza de contracción.

El corazón contiene dos isoformas de la cadena pesada de miosina, que son cadena pesada de miosina α y cadena pesada de miosina β. Ambas son codificadas por dos genes grandemente homólogos que están en el brazo corto del cromosoma 17. Cada molécula de miosina está compuesta de dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras (cap. 5). La miosina que contiene cadena pesada de miosina β tiene menor actividad de ATPasa en comparación con aquella que contiene la cadena pesada de miosina α. En los adultos, esta última predomina en las aurículas, y dicho valor aumenta con la administración de hormona tiroidea, lo cual acelera la contracción cardiaca. Por lo contrario, en el hipotiroidismo disminuye la expresión del gen de cadena pesada de miosina α, en tanto se intensifica la del gen de cadena pesada de miosina β.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

En el hipotiroidismo, las funciones psíquicas se lentifican y aumenta la cifra de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Las hormonas tiroideas revierten los cambios comentados y las dosis grandes originan rapidez en las funciones mentales, irritabilidad e inquietud. De modo global, en el hipotiroidismo y el hipertiroidismo del adulto son normales en el cerebro la corriente sanguínea, así como el consumo de glucosa y oxígeno. Sin embargo, en ese órgano penetran las hormonas tiroideas en los adultos, y se las identifica en diferentes sitios de la sustancia gris. Además, en el encéfalo, los astrocitos convierten tiroxina en triyodotironina y hay un aumento neto en la actividad de desyodasa 2 encefálica después de tiroidectomía, la cual muestra reversión en 4 h con una sola dosis intravenosa de triyodotironina. Algunos de los efectos de las hormonas mencionadas en el encéfalo tal vez sean consecuencia de la hiperreactividad a las catecolaminas y, como consecuencia, una mayor activación del sistema activador reticular (cap. 15). Asimismo, dichas hormonas generan efectos intensos en el desarrollo cerebral, y las zonas del sistema nervioso central (SNC) más afectadas son la corteza cerebral y los ganglios basales. También surgen alteraciones del caracol. Por tanto, la deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo ocasiona retraso mental, rigidez motora y sordomudez. Las deficiencias en las síntesis de las hormonas en cuestión, como consecuencia de la incapacidad de los tirocitos para transportar yoduros, probablemente contribuyan a la sordera en el síndrome de Pendred, expuesto en párrafos previos.

Las hormonas tiroideas también modifican los reflejos. En el hipertiroidismo, se acorta el tiempo de reacción a los reflejos de estiramiento (miotáticos) (cap. 9), mismo que se prolonga en el hipotiroidismo. La medición del periodo de reacción del reflejo de Aquiles ha atraído la atención como un medio clínico para valorar la función tiroidea, pero dicho lapso también es modificado por otras enfermedades y no permite una valoración específica de la actividad de la tiroides.

RELACIÓN CON LAS CATECOLAMINAS

Hay una relación esencial en las acciones de las hormonas tiroideas y de la noradrenalina y la adrenalina, ambas, catecolaminas. La segunda catecolamina intensifica el metabolismo, estimula el sistema nervioso, y causa efectos cardiovasculares similares a los ocasionados por las hormonas tiroideas, si bien la duración de las actividades es breve. En general, la noradrenalina posee acciones similares. Los efectos tóxicos de las catecolaminas se intensifican en grado extraordinario en ratas tratadas con tiroxina. Las concentraciones plasmáticas de catecolaminas son normales en el hipertiroidismo, pero por medio de simpatectomía es posible aminorar o anular los efectos cardiovasculares, el temblor y la hiperhidrosis, producidos por las hormonas tiroideas. Dichos efectos también pueden mermarse mediante fármacos, como el propranolol, el cual bloquea los receptores adrenérgicos β. Por esa razón, se utiliza dicho fármaco y otros bloqueadores β de manera extensa en los tratamientos de la tirotoxicosis y de las exacerbaciones del hipertiroidismo, llamadas **tormentas tiroideas**. Sin embargo, a pesar de que los bloqueadores β son inhibidores débiles de la conversión extratiroidea de tiroxina en triyodotironina y, como consecuencia, pueden originar una disminución pequeña en la concentración plasmática de esta última (T_3), tienen escaso efecto en las demás acciones de las hormonas tiroideas. Tal vez la sinergia funcional observada entre las catecolaminas y las hormonas tiroideas, sobre todo en situaciones patológicas, provenga de la superposición de funciones biológicas y también de la habilidad de las hormonas tiroideas para intensificar la expresión de los receptores de catecolaminas y de los efectos de señalización con los cuales están vinculados.

EFECTOS EN EL MÚSCULO DE FIBRA ESTRIADA

En muchos sujetos con hipertiroidismo (**miopatía tirotóxica**) surge debilidad muscular, y si el hipertiroidismo es intenso y duradero, la miopatía puede ser grave. La debilidad comentada quizá provenga en parte del aumento de la catabolia proteínica. Las hormonas tiroideas afectan la expresión de los genes de cadena pesada de miosina en el músculo de fibra estriada y en el miocardio (cap. 5). Sin embargo, los efectos en cuestión son complejos y no se ha definido si tienen relación con la miopatía. El hipotiroidismo también se acompaña de debilidad muscular, calambres y rigidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Las hormonas tiroideas intensifican la absorción de carbohidratos en las vías gastrointestinales, acción que probablemente no dependa de su actividad termógena. Como consecuencia, en el hipertiroidismo el valor de la glucosa plasmática aumenta rápidamente después de la ingestión de carbohidratos y, a veces, rebasa el umbral renal de excreción. Sin embargo, disminuye de nuevo con gran rapidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE COLESTEROL

Las hormonas tiroideas disminuyen las concentraciones de colesterol circulante; dichas concentraciones se reducen antes del incremento del metabolismo, lo cual indica que la acción mencionada no depende de la estimulación del consumo de oxígeno. La disminución de la cifra de colesterol plasmático proviene de la mayor formación de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL), en hígado y, con ello, dicha glándula incrementa la extracción de colesterol, de la circulación. A pesar de esto y de los esfuerzos notables, no ha sido posible sintetizar un análogo de la hormona tiroidea clínicamente útil que disminuya el valor de colesterol plasmático sin intensificar el metabolismo.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y la maduración esqueléticos normales (cap. 23). En niños hipotiroideos, el crecimiento óseo se retrasa, así como el cierre de las epífisis. Si no se cuenta con hormonas tiroideas, también aminora la secreción de hormona de crecimiento, lo cual retrasa todavía más el crecimiento y el desarrollo porque, en circunstancias normales, las hormonas tiroideas potencian el efecto de la hormona del crecimiento en los tejidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula tiroidea transporta y fija yoduros a los aminoácidos presentes en la tiroglobulina, para generar las hormonas tiroideas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3).
- La síntesis y la secreción de hormonas tiroideas son estimuladas por la hormona estimulante de tiroides (TSH) de la hipófisis, liberada a su vez en reacción a la hormona liberadora de tirotropina (TRH), del hipotálamo. Los factores liberadores mencionados son controlados por cambios en el estado global del organismo (como exposición al frío o a estrés).
- Las hormonas tiroideas circulan en el plasma de modo predominante fijadas a proteínas. Presentan actividad biológica sólo las hormonas libres y ambos tipos de retroalimentación disminuyen la secreción de hormona estimulante de tiroides.
- Las hormonas tiroideas ejercen su efecto al penetrar a las células y unirse a los receptores tiroideos. Las formas en ligandos, de los receptores tiroideos, son los factores de transcripción nuclear que modifican la expresión génica.
- Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo, la termogénesis, la función cardiaca y los mecanismos psíquicos normales, e interactúan de modo sinérgico con las catecolaminas. Las hormonas tiroideas también intervienen de modo primordial en el desarrollo, en particular del sistema nervioso, y el crecimiento.
- Las actividades deficiente y excesiva de la glándula tiroides ocasionan cuadros patológicos. El hipotiroidismo se acompaña de lentificación psíquica y física en los adultos, así como retraso mental y enanismo si se manifiesta en la vida neonatal. La hiperactividad de la tiroides, causada más a menudo por autoanticuerpos que activan la secreción (enfermedad de Graves) ocasiona consunción corporal, nerviosismo y taquicardia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. ¿En cuál de los cuadros siguientes existe la *mayor* posibilidad de que disminuya la respuesta de la hormona estimulante de tiroides a la hormona liberadora de tirotropina?
   A) hipotiroidismo por resistencia de los tejidos a la hormona tiroidea
   B) hipotiroidismo por una enfermedad que destruyó la glándula tiroides
   C) hipertiroidismo por anticuerpos antitiroideos circulantes, que poseen actividad de hormona estimulante de tiroides
   D) hipertiroidismo por hiperplasia difusa de las células tirotrópicas de la adenohipófisis
   E) deficiencia de yodo
2. Una mujer joven muestra “turgencia” de la piel y ronquera. Su concentración de hormona estimulante de tiroides plasmática es pequeña, pero aumenta de manera extraordinaria cuando se le proporciona hormona liberadora de tirotropina. El cuadro patológico probable es
   A) hipertiroidismo por un tumor en tiroides
   B) hipotiroidismo por alguna anomalía primaria en la glándula tiroides
   C) hipotiroidismo por alguna alteración primaria de la hipófisis
   D) hipotiroidismo por trastorno primario en el hipotálamo
   E) hipertiroidismo por alguna anomalía primaria en el hipotálamo
3. La enzima encargada básicamente de la conversión de tiroxina en triyodotironina en la periferia es
   A) desyodasa tiroidea D_1
   B) desyodasa tiroidea D_2
   C) desyodasa tiroidea D_3
   D) peroxidasa tiroidea
   E) ninguna de las anteriores
4. El metabolismo es el *menos* afectado por el incremento en el valor plasmático de
   A) hormona estimulante de tiroides
   B) hormona liberadora de tirotropina
   C) globulina fijadora de tiroxina
   D) tiroxina libre
   E) triyodotironina libre

5. ¿Cuál de las sustancias siguientes *no es considerada* como esencial en la síntesis normal de hormonas tiroideas?
   - A) yodo
   - B) ferritina
   - C) tiroglobulina
   - D) síntesis de proteínas
   - E) hormona estimulante de tiroides

6. ¿Cuál de las funciones y factores siguientes mostrarían *mínima* alteración por inyecciones de hormona estimulante de tiroides?
   - A) captación de yodo por la tiroides
   - B) síntesis de tiroglobulina
   - C) monofosfato cíclico de adenosina (AMP) en células tiroideas
   - D) monofosfato cíclico de guanosina (GMP) en células tiroideas
   - E) tamaño de la tiroides

7. El hipotiroidismo causado por una enfermedad de la tiroides, se acompaña de mayores concentraciones plasmáticas de:
   - A) colesterol
   - B) albúmina
   - C) triyodotironina inversa
   - D) yoduros
   - E) globulina fijadora de tiroxina

8. ¿En cuál de las formas siguientes los receptores de hormona tiroidea se fijan al DNA?
   - A) un heterodímero con el receptor de prolactina
   - B) un heterodímero con el receptor de hormona de crecimiento
   - C) un heterodímero con el receptor de retinoide X
   - D) un heterodímero con el receptor de insulina
   - E) un heterodímero con el receptor de progesterona

9. El incremento intracelular de yodo por la acción del cotransportador unidireccional de iones sodio y yodo es ejemplo de:
   - A) endocitosis
   - B) difusión pasiva
   - C) cotransporte de sodio y potasio
   - D) transporte activo primario
   - E) transporte activo secundario

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Brent GA: Graves' disease. N Engl J Med 2008;358:2594.

Dohan O, Carrasco N: Advances in Na+/I– symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Mol Cell Endocrinol 2003;213:59.

Glaser B: Pendred syndrome. Pediatr Endocrinol Rev 2003;1 (Suppl 2):199.

Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ: Genetic variation in thyroid hormone pathway genes: Polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol 2006;155:655.

Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos

CAPÍTULO

21

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas que modifican la concentración de glucosa en el plasma y describir de forma somera la acción de cada una.
- Describir la estructura de los islotes pancreáticos y señalar las hormonas que son secretadas por los tipos celulares en los islotes.
- Definir la estructura de la insulina y las fases que intervienen en su biosíntesis y liberación en la corriente sanguínea.
- Enumerar las consecuencias de la deficiencia de insulina y explicar la manera en que surge cada una de las anomalías en ese entorno.
- Describir los receptores de insulina, el modo en que median los efectos de dicha hormona y también por la que son regulados.
- Señalar los tipos de transportadores de glucosa en el organismo y la función de cada uno.
- Enumerar los principales factores que modifican la secreción de insulina.
- Definir la estructura del glucagon y otros péptidos fisiológicamente activos producidos a partir de su precursor.
- Mencionar los efectos de importancia fisiológica del glucagon y los factores que regulan la secreción de esa hormona.
- Describir los efectos fisiológicos de la somatostatina en el páncreas.
- Señalar los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas, los glucocorticoides suprarenales, las catecolaminas y la hormona del crecimiento modifican el metabolismo de los carbohidratos.
- Destacar las principales diferencias entre la diabetes tipo I y la tipo II.

INTRODUCCIÓN

Los islotes de Langerhans en el páncreas secretan por lo menos cuatro polipéptidos con actividad reguladora. De ellos, dos son las hormonas, **insulina** y **glucagon**, las cuales poseen funciones importantes en la regulación del metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas. El tercer polipéptido, **somatostatina** (hormona del crecimiento), interviene en la regulación de la secreción de las células insulares y, el cuarto, **el polipéptido pancreático**, quizá se encargue de manera principal de la regulación de la secreción de HCO^-_3, al intestino. Asimismo, las células de la mucosa del tubo digestivo secretan las dos hormonas mencionadas (glucagon y somatostatina) y el polipéptido recién señalado.

La insulina desempeña una función anabólica e incrementa el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El glucagon tiene una función catabólica, pues moviliza los tres nutrientes antes dichos de sus depósitos, y los hace pasar a la corriente sanguínea. Por esa razón, insulina y glucagon tienen una acción global recíproca y de esa manera son secretados en muchas circunstancias. El exceso de insulina causa hipoglucemia, que puede originar crisis convulsivas y coma. La deficiencia de la misma hormona, absoluta o relativa, ocasiona **diabetes mellitus** (aumento de la glucemia por largo tiempo), enfermedad compleja y debilitante que puede culminar en la muerte si no es tratada. La deficiencia de glucagon puede originar hipoglucemia, y el exceso de la hormona empeora la diabetes. La producción excesiva de somatostatina por el páncreas origina hiperglucemia y más manifestaciones de la diabetes.

Otras hormonas tienen participación importante en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.

ESTRUCTURA DE LAS CELULAS INSULARES

Los islotes de Langerhans (fig. 21-1) son cúmulos ovoides de células, y miden 76 × 175 μm. Están dispersos en el parénquima pancreático, aunque abundan en la cola más que en el cuerpo y la cabeza de dicha glándula. Los islotes β comprenden aproximadamente 2% del volumen de la glándula, en tanto la porción exocrina de la misma (cap. 26) compone el 80%, y el resto está integrado por conductos y vasos sanguíneos. Los seres humanos tienen 1 a 2 millones de islotes; cada uno posee abundante riego sanguíneo; la sangre que proviene de los islotes, a semejanza de la que proviene de vías gastrointestinales (pero a diferencia de lo observado en otros órganos endocrinos) termina por desembocar en la vena porta del hígado.

Las células en los islotes se dividen en tipos, con base en sus propiedades de tinción, y su morfología. Los seres humanos tienen como mínimo cuatro tipos de células: A, B, D y F. Los primeros tres tipos han sido llamados α, β, y δ. Sin embargo, ello ha originado confusión, porque también se utilizan dichas letras en otras estructuras corporales, en particular los receptores adrenérgicos (cap. 7). Las células A secretan glucagon, las B, insulina, las D, somatostatina y las F, polipéptido pancreático. Las células B, las más comunes, las cuales comprenden 60 a 75% de las que integran los islotes, por lo regular están en el centro de cada una de esas estructuras. Casi siempre se encuentran rodeadas por las células A, que comprenden 20% del total, y por las células D y F, menos frecuentes. Los islotes de la cola, el cuerpo y las regiones anterior y superior de la cabeza del páncreas humano quizá posean muchas células A y pocas células F (si es que las tienen) en el borde externo, en tanto en las ratas (y tal vez en seres humanos), los islotes en la zona posterior de la cabeza del páncreas muestran un número relativamente grande de células F y pocas células A. Los islotes en que abundan las células A (con gran cantidad de glucagon) en el embrión nacen de la yema pancreática dorsal, y los islotes con muchas células F (en las cuales hay abundancia de polipéptido pancreático) nacen de la yema pancreática ventral; las dos yemas provienen separadamente del duodeno.

Los gránulos en las células B son "paquetes" de insulina en el citoplasma y la forma de dichas estructuras varía de una especie a otra; en los seres humanos, algunos son redondos y otros son rectangulares (fig. 21-2). En las células B, las moléculas de insulina forman polímeros y también complejos con cinc. Las diferencias en la forma de los "paquetes" probablemente provenga de discordancia en el tamaño de los polímeros o los agregados de cinc en la insulina. Los gránulos A, que contienen glucagon, muestran uniformidad relativa de una especie a otra (fig. 21-3). Las células D también presentan gran cantidad de gránulos relativamente homogéneos.

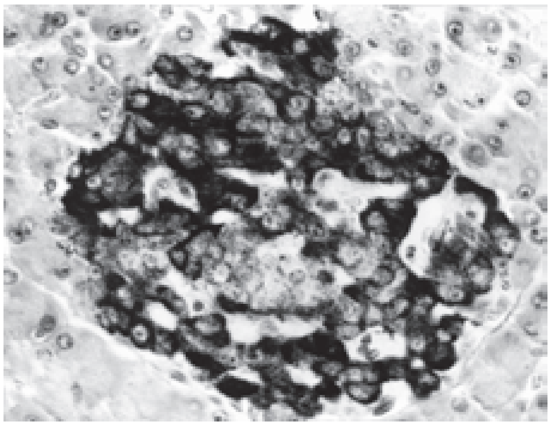


FIGURA 21-1 **Islote de Langerhans en páncreas de rata.** Las células de color oscuro son las B. El tejido acinar vecino tiene color más pálido (×400). (Por cortesía de LL Bennett.)

ESTRUCTURA, BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

ESTRUCTURA Y ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro (cuadro 21-1). De una especie a otra, se detectan diferencias pequeñas en la composición de aminoácidos de su molécula; ellas casi nunca bastan para alterar o disminuir la actividad biológica de una insulina particular en una especie heteróloga, pero bastan para hacer que la insulina sea antigénica. Si se inyecta la insulina de una especie a otra durante largo tiempo, los anticuerpos contra dicha hormona formados inhiben la acción de la hormona inyectada. Prácticamente todos los seres humanos que han recibido insulina bovina comercial

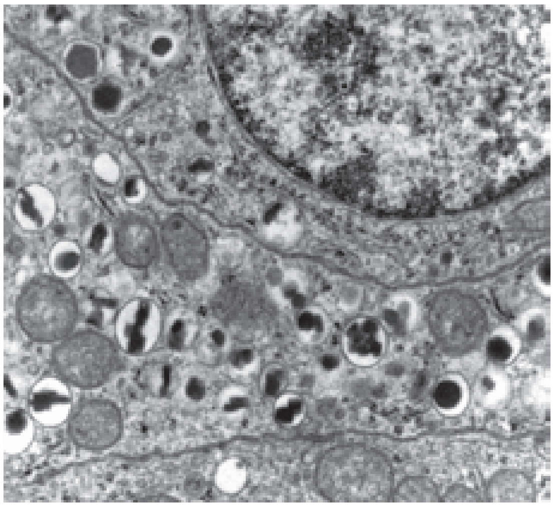


FIGURA 21-2 **Micrografía electrónica de dos células B vecinas en un islote de páncreas humano.** Los gránulos B son los cristales en las vesículas recubiertas de membrana. Su forma varía de romboide a redonda (×26 000). (Por cortesía de A Like, Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. Saunders, 1986.)

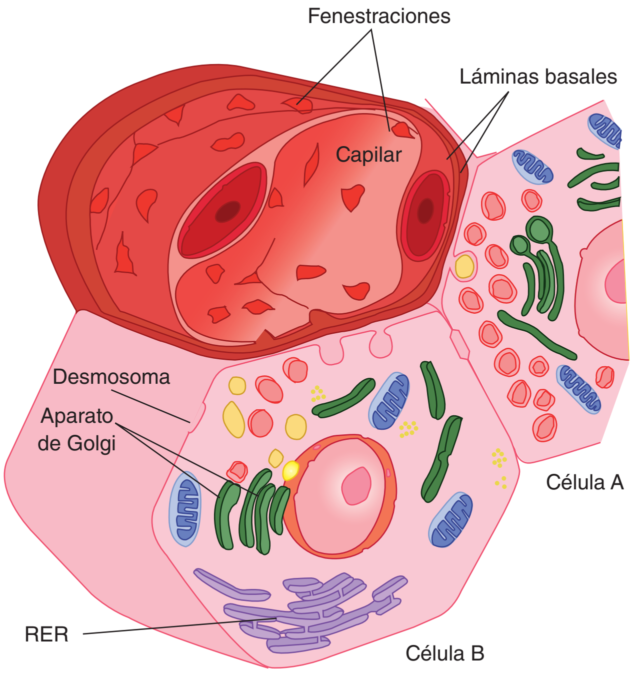

Fenestraciones
Láminas basales
Capilar
Desmosoma
Aparato de Golgi
Célula A
RER
Célula B

FIGURA 21-3 **Células A y B en las cuales se advierte su relación con los vasos sanguíneos.** RER, retículo endoplásmico rugoso. La insulina de la célula B y el glucagon de la célula A son secretados por exocitosis y cruzan la lámina basal de la célula y la del capilar antes de llegar al interior del capilar fenestrado. (Con autorización de Junqueira IC, Cameiro J: *Basic Histology; Text and Atlas,* 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

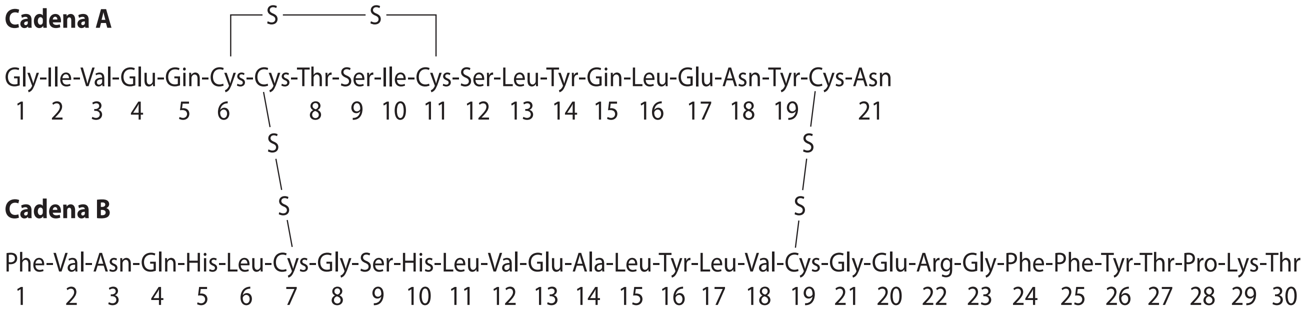
durante más de dos meses, han generado anticuerpos contra la hormona de esa especie, aunque en concentración pequeña. La insulina obtenida de cerdos difiere de la humana solamente en un residuo aminoácido y posee escasa antigenicidad. Hoy en día, se utiliza ampliamente la insulina humana producida por bacterias con tecnología de bioingeniería de ácido desoxirribonucleico (DNA), y con ello se evita la formación de anticuerpos.

BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN

La insulina es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso de las células B (fig. 21-3); después ésta es transportada al aparato de Golgi, donde es "empacada" en gránulos con membrana, mismos que se desplazan a la membrana plasmática, por un proceso en el cual intervienen microtúbulos y, por último, su contenido es expulsado por exocitosis (cap. 2). Como paso siguiente, la hormona cruza la lámina basal de la célula B y el capilar vecino, con su endotelio fenestrado, hasta llegar a la corriente sanguínea. Las fenestraciones se describen en detalle en el capítulo 32.

La insulina, al igual que ocurre con otras hormonas polipéptidas y proteínas similares que penetran en el retículo endoplásmico, es sintetizada como parte de una preprohormona de mayor tamaño (cap. 1). El gen de la insulina está en el brazo corto del cromosoma 11 en los seres humanos; posee dos intrones y tres exones. La **preproinsulina** pierde un péptido señalizador de 23 aminoácidos, al ingresar en el retículo endoplásmico. Ocurrido lo anterior, de la molécula se pliegan y se forman los

CUADRO 21-1 **Estructura de la insulina humana (peso molecular de 5 808) y variaciones de dicha estructura en otras especies de mamíferos[a] (mitad inferior)**


Cadena A
S
S
Gly-Ile-Val-Glu-Gin-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gin-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn
1 2 3 4 5 6 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 21
S
S
Cadena B
S
S
Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 21 20 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Especie	Variaciones en relación con la secuencia de aminoácidos del ser humano	
	Posición 8, 9 y 10 de la cadena A	**Posición 30 de la cadena B**
Cerdo, perro, cachalote	Thr-Ser-Ile	Ala
Conejo	Thr-Ser-Ile	Ser
Ganado bovino y caprino	Ala-Ser-Val	Ala
Ovejas	Ala-Gly-Val	Ala
Caballos	Thr-Gly-Ile	Ala
Ballena Sei	Ala-Ser-Thr	Ala

[a] En la rata, las células insulares secretan dos insulinas un poco diferentes y, en algunos peces, se identifican cuatro cadenas distintas. Phe, fenilalanina; His, histidina; Ser, serina; Val, valina; Leu, leucina; Glu, glutamina; Asn, asparagina; Gln, Glicina; Cys, cisteína; Ala, alanina; Thy, tirosina.

enlaces disulfuro para que surja la **proinsulina**. El **péptido conector** (**péptido C**), el cual corresponde al segmento péptido que conecta las cadenas A y B, facilita el plegamiento, pero se desprende dentro de los gránulos antes de la secreción. En el "procesamiento" o la modificación de la proinsulina intervienen dos proteasas; hasta la fecha, no se ha identificado que tengan otra actividad fisiológica probada. En circunstancias normales, junto con cantidades equimolares del péptido C, 90 a 97% del producto liberado desde las células B es insulina. El resto es de manera predominante proinsulina. El péptido C se mide por radioinmunoensayo y su concentración en sangre constituye un indicador de la función de linfocitos B en quienes reciben insulina exógena.

BIOTRANSFORMACIÓN DE LA INSULINA SECRETADA

ACTIVIDAD INSULÍNICA E INSULINIFORME EN LA SANGRE

El plasma, además de la insulina, contiene sustancias con actividad insuliniforme (cuadro 21-2), y la acción que no suprimen los anticuerpos contra insulina se ha llamado **actividad insuliniforme no eliminable** (**NSILA**). De la actividad mencionada, gran parte (quizá toda) persiste después de la pancreatectomía, y proviene de los factores **de crecimiento similares a la insulina tipos I (IGF-I) y II (IGF-II)** (cap. 24). Dichos factores son polipéptidos; de ellos, cantidades pequeñas están libres en el plasma (fracción de bajo peso molecular), pero concentraciones grandes están fijadas a proteínas (fracción de peso molecular alto).

Cabría preguntar por qué la pancreatectomía ocasiona diabetes mellitus si persiste la actividad insuliniforme no eliminable en el plasma. Sin embargo, las actividades insuliniformes de factores de crecimiento similares a la insulina tipos I y II son débiles en comparación con las de la insulina, y tal vez desempeñen otras funciones específicas.

METABOLISMO

La semivida de la insulina en la circulación de seres humanos es de unos 5 min. Se une a los receptores que le corresponden y parte de ella es internalizada. La destruyen proteasas en los endosomas formados por un proceso endocitótico.

CUADRO 21-2 Sustancias con actividad insuliniforme en el plasma humano

Insulina
Proinsulina
Actividad insuliniforme no eliminable (NSILA)
Fracción de bajo peso molecular
IGF-I
IGF-II
Fracción de peso molecular alto (en su mayor parte IGF fijado a proteínas)

IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I; IGF-II, factor de crecimiento similar a la insulina tipo II.

EFECTOS DE LA INSULINA

Los efectos fisiológicos de la insulina son de largo alcance y complejos; en aras de la sencillez, se les ha dividido en acciones rápida, intermedia y tardía, como se señala en el cuadro 21-3. La más conocida corresponde a su efecto hipoglucemiante, pero también origina efectos en el transporte de aminoácidos y electrólitos, en muchas enzimas y en el crecimiento. El efecto neto de la hormona es almacenar carbohidratos, proteínas y grasas. Por esa razón, se le ha denominado acertadamente "hormona de la abundancia".

En el cuadro 21-4, se resumen las acciones de la insulina en tejido adiposo, músculos de fibra estriada y lisa, miocardio e hígado.

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

La glucosa penetra a las células por **difusión facilitada** (cap. 1), o al intestino y los riñones por transporte activo secundario con sodio. En músculos, grasa y otros tejidos, la insulina estimula el ingreso de glucosa a las células, al incrementar el número de transportadores de dicho carbohidrato en la membrana celular.

Los transportadores de glucosa (GLUT) que se encargan de la difusión facilitada del carbohidrato a través de las membranas celulares, son una familia de proteínas muy similares que "abarcan" 12 veces la membrana celular y que dentro de la célula muestran sus terminaciones amino y carboxilo. Difieren de los transportadores de glucosa dependientes de sodio, SGLT 1 y SGLT 2, y no muestran homología con ninguno de los dos, y ambos se encargan del transporte activo secundario de la glucosa en los intestinos (cap. 27) y en los túbulos renales (cap. 38), si bien los transportadores de glucosa dependientes de sodio también poseen 12 dominios transmembrana.

Se han identificado (cuadro 21-5) siete transportadores de glucosa, que han sido denominados transportador de glucosa 1 a 7 en orden de descubrimiento; contienen 492 a 524 residuos

CUADRO 21-3 Acciones principales de la insulina

Rápida (segundos)
Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina
Intermedias (minutos)
Estimulación de la síntesis de proteínas
Inhibición de la desintegración de proteínas
Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa
Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas
Tardías (horas)
Aumento en la concentración de mRNA para las enzimas lipógenas y de otro tipo

mRNA, ácido ribonucleico mensajero. Por cortesía de ID Goldfine.

CUADRO 21-4 **Efectos de la insulina en diversos tejidos**

Tejido adiposo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de ácidos grasos
Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol
Mayor depósito de triglicéridos
Activación de la lipoproteína lipasa
Inhibición de la lipasa sensible a hormonas
Mayor captación de potasio
Músculo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de glucógeno
Incremento en la captación de aminoácidos
Mayor síntesis proteínica en los ribosomas
Mayor catabolismo de proteínas
Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos
Mayor captación de cetonas
Mayor captación de potasio
Hígado
Menor cetogénesis
Mayor síntesis de proteínas
Mayor síntesis de lípidos
Disminución de la producción de glucosa por disminución de la gluconeogénesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis
Generales
Mayor crecimiento celular

aminoácidos y varía su afinidad por la glucosa. Al parecer, cada transportador evolucionó para encargarse de tareas específicas. El transportador de glucosa 4 es el que corresponde a músculo y tejido adiposo y es estimulado por la insulina; dentro de vesículas en el citoplasma de células insulinosensibles, hay un conjunto de moléculas de transportador de glucosa 4; cuando se activan los receptores insulínicos de tales células, las vesículas se desplazan rápidamente a la membrana celular y se fusionan con ella y así se insertan los transportadores en dicha estructura (fig. 21-4). Al cesar la acción insulínica, hay endocitosis de las zonas de la membrana con los transportadores y las vesículas están listas para la siguiente exposición a la insulina. La activación del receptor insulínico desencadena el movimiento de las vesículas a la membrana mencionada, al activar la fosfatidilinositol 3-cinasa (fig. 21-4), pero no se ha dilucidado cómo la activación desencadena el movimiento vesicular. Muchos de los otros transportadores de glucosa que no son insulinosensibles al parecer se expresan por un mecanismo constitucional en la membrana celular.

En los tejidos donde la insulina incrementa el número de transportadores de glucosa en las membranas celulares, otras hormonas regulan el grado de fosforilación de la glucosa dentro de las células. La hormona del crecimiento y del cortisol inhiben la fosforilación en algunos tejidos. En circunstancias normales, el transporte es tan rápido, que no constituye una fase cineticolimitante en el metabolismo de la glucosa, aunque lo es en las células B.

La insulina también intensifica la penetración de dicho carbohidrato en los hepatocitos, pero tal efecto no lo efectúa por incremento del número de transportadores de glucosa 4 en la membrana. En vez de ello, induce la acción de la glucocinasa, lo cual aumenta la fosforilación de la glucosa, de modo que permanece en nivel pequeño la concentración intracelular de glucosa libre y ello facilita la penetración del carbohidrato en la célula.

Los tejidos insulinosensibles también contienen una “población” de vesículas con transportador de glucosa 4 que ingresan a la membrana celular en reacción al ejercicio, fenómeno que se genera, independientemente de la acción de la insulina y es la explicación del porqué el ejercicio disminuye la glucemia. La inserción de las vesículas en la membrana celular tal vez dependa de una cinasa activada por 5'-AMP.

PREPARADOS INSULÍNICOS

La disminución máxima de la glucosa en plasma se produce 30 min después de la inyección intravenosa de insulina. Luego de la aplicación subcutánea, el descenso máximo acaece en un plazo de 2 a 3 h. En el comercio, se dispone de muy diversos preparados insulínicos; éstos comprenden insulinas que se han combinado en complejos con protamina y otros polipéptidos para hacer lenta la absorción y la desintegración, así como insulinas sintéticas en las cuales se han efectuado cambios en los residuos aminoácidos. En general, éstas se dividen en tres categorías: rápidas, de acción intermedia y de acción prolongada (24 a 36 h).

RELACIÓN CON EL POTASIO

La insulina hace que penetre potasio en las células y como resultado disminuye la concentración extracelular de dicho ion. La infusión intravenosa de insulina en solución glucosada disminuye de manera significativa el nivel de potasio en plasma en sujetos normales, y es una medida muy eficaz para la disminución temporal de la hiperpotasiemia en personas en insuficiencia renal. Cuando los enfermos en acidosis diabética son tratados con insulina, suele surgir **hipopotasiemia**. No se ha explicado la migración intracelular del potasio. Sin embargo, la insulina intensifica la actividad de la ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares y, con ello, por acción de bomba, penetra más potasio en las células.

OTRAS ACCIONES

El efecto hipoglucemiante de la insulina y otros más se resumen en sucesión cronológica en el cuadro 21-3, y en el cuadro 21-4 se incluyen los efectos netos en varios tejidos. La acción en la glucógeno sintasa estimula el almacenamiento de dicho carbohidrato; los efectos en las enzimas glucolíticas hacen que el metabolismo de la glucosa llegue a la etapa de fragmentos con dos carbonos (cap. 1) y, como consecuencia, se estimula la lipogénesis. La estimulación de la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos que

CUADRO 21-5 Transportadores de glucosa en mamíferos

	Función	K_m (mM)[a]	Sitios principales de expresión
Transporte activo secundario (cotransporte de Na^1-glucosa)			
SGLT 1	Absorción de glucosa	0.1-1.0	Intestino delgado, túbulos renales
SGLT 2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulos renales
Difusión facilitada			
GLUT 1	Captación basal de glucosa	1-2	Placenta, barrera hematoencefálica, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos
GLUT 2	Sensor de la glucosa por la célula B; salida desde células epiteliales intestinales y renales	12-20	Células B de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones
GLUT 3	Captación basal de glucosa	<1	Encéfalo, placenta, riñones y otros órganos
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina	5	Miocardio y músculo de fibra estriada, tejido adiposo y otros tejidos
GLUT 5	Transporte de fructosa	1-2	Yeyuno, semen
GLUT 6	Ninguna	—	Seudogén
GLUT 7	Transportador de glucosa 6-fosfato en el retículo endoplásmico	—	¿Hígado? Otros tejidos

[a] K_m es la concentración de glucosa en que llega a la mitad del máximo del transporte de dicho carbohidrato.

SGLT, transportador de glucosa dependiente de sodio; GLUT, transportador de glucosa. Con autorización de Stephens JM, Pilch PF; The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucose transporter. Endocr Rev 1995;16:529.

penetran a las células y la inhibición de la desintegración de ellas activan el crecimiento.

El efecto anabólico de la insulina es auxiliado por la acción "ahorradora" de la proteína de los abastos intracelulares adecuados de glucosa. El retraso del crecimiento es un síntoma de diabetes en niños, y la insulina estimula el crecimiento de ratas inmaduras a las cuales se extirpó la hipófisis, hasta alcanzar el mismo grado obtenido con la hormona del crecimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

RECEPTORES DE INSULINA

Éstos se hallan en muchas células corporales, incluidas aquéllas donde dicha hormona no regula la captación de glucosa.

El receptor de insulina, con peso molecular de 340 000, aproximadamente, es un tetrámero compuesto de dos subunidades α

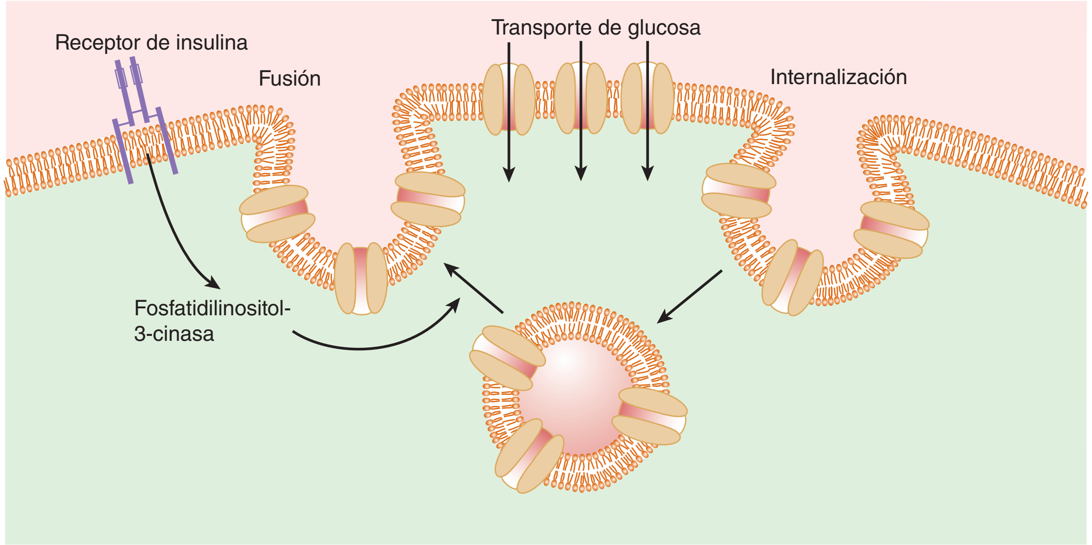


FIGURA 21-4 Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4 a través de los endosomas en tejidos sensibles a la insulina. La activación del receptor de insulina estimula la fosfatidilinositol 3-cinasa que acelera la translocación de los endosomas que contienen transportadores de glucosa 4 en la membrana celular. En esa situación, dichos transportadores median el transporte de glucosa al interior de la célula.

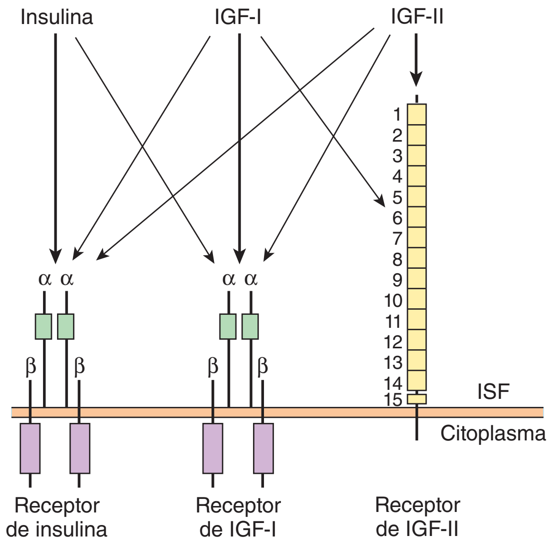


FIGURA 21-5 Receptores de insulina, del factor I insuliniforme de crecimiento (IGF-I) y del factor II insuliniforme de crecimiento (IGF-II). Cada hormona se une principalmente a su receptor, pero la insulina también se liga al receptor de IGF-I, así como IGF-I e IGF-II se ligan a los tres. Los recuadros violetas son dominios de tirosina cinasa intracelular. Se advierte la notable semejanza entre los receptores de insulina y de IGF-I; también se observan las 15 secuencias repetidas en la porción extracelular del receptor de IGF-II. ISF, líquido intersticial.

y dos de glucoproteína β (fig. 21-5); todas ellas son sintetizadas en un sólo ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para ser separadas por proteólisis y unirse entre sí por enlaces de disulfuro. El gen del receptor de insulina posee 22 exones y, en seres humanos, está en el cromosoma 19. Las subunidades α se unen a la insulina y son extracelulares, en tanto las subunidades β se sitúan a todo lo ancho de la membrana. Las porciones intracelulares de las subunidades β tienen actividad de tirosina cinasa. Los dos tipos de subunidades están glucosilados y los residuos "azucarados" se extienden al interior del líquido intersticial.

La unión de la insulina activa la tirosina cinasa de las subunidades β y así se produce autofosforilación de dichas unidades a nivel de los residuos tirosínicos. La autofosforilación es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos; también activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilación de otras, de modo predominante los residuos serínico y treonínico. El sustrato del receptor insulínico 1 (IRS-1) media algunos de los efectos en los seres humanos, pero existen también otros sistemas efectores (fig. 21-6). Por ejemplo, los ratones en los cuales se ha "eliminado" el gen del receptor insulínico muestran, desde la vida fetal, notable retraso del crecimiento, tienen anomalías del sistema nervioso central (SNC) y de la piel, y al nacer mueren por insuficiencia respiratoria, en tanto después de la ablación génica del sustrato del receptor insulínico 1, muestran sólo un retraso moderado del crecimiento en la vida fetal, viven y son resistentes a la insulina, pero por lo demás son casi normales.

Los efectos anabólicos de la insulina en las proteínas que estimulan el crecimiento son mediados por la **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** y los datos obtenidos indican que en invertebrados, la vía en cuestión participa en el crecimiento de células nerviosas y la orientación de axones en el sistema visual.

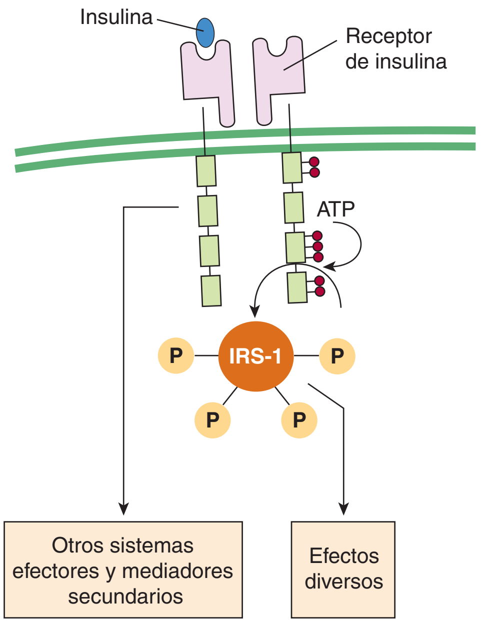


FIGURA 21-6 Respuestas intracelulares activadas por la unión de la insulina con su receptor. Las esferas rojas y las señaladas con P representan grupos fosfato. IRS-1, sustrato del receptor insulínico 1.

Es interesante comparar el receptor insulínico con otros similares. Dicho receptor es muy semejante al destinado al factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, pero distinto del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (fig. 21-5). Otros receptores de factores de crecimiento y los que corresponden a oncogenes, también son tirosina cinasas. Sin embargo, es muy diferente en ellos su composición de aminoácidos.

Cuando la insulina se fija a sus receptores, se agregan en "parches" o zonas comunes y son llevadas al interior de la célula por endocitosis mediada por tales estructuras (receptores) (cap. 2). Al final, los complejos de insulina/receptor penetran a los lisosomas, en los cuales son separados o reciclados los receptores. La semivida del receptor insulínico es de unas 7 h, en promedio.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA

En seres humanos, la deficiencia de insulina es un cuadro patológico frecuente. En animales, quizá sea originado por pancreatectomía; por uso de aloxano, estreptozocina, o por otras toxinas que en dosis apropiadas destruyen de modo selectivo las células B de los islotes pancreáticos; por utilización de fármacos que inhiben la secreción de insulina y por administración de anticuerpos contra dicha hormona. Se ha sabido de especies de ratones, ratas, cricetos, cobayos, cerdos enanos y monos que muestran gran incidencia de diabetes mellitus espontánea. Véase otras consecuencias de la deficiencia de insulina en el recuadro 21-1.

TOLERANCIA A LA GLUCOSA

En la diabetes, la glucosa se acumula en la corriente sanguínea, en especial después de las comidas. Si se proporciona una carga de glucosa a un diabético, la hiperglucemia se intensifica y

RECUADRO CLÍNICO 21-1

Diabetes mellitus

La enorme diversidad de anomalías causadas por la deficiencia de insulina ha recibido el nombre de **diabetes mellitus**. Los médicos griegos y romanos utilizaron el término de "diabetes" para referirse a cuadros clínicos en que el signo cardinal era un gran volumen de orina y diferenciaron dos tipos: la "mellitus" en que la orina tenía sabor dulzón y la "insípida" en que la orina no tenía sabor. Hoy en día, el término "diabetes insípida" se reserva para entidades clínicas donde existe deficiencia de la producción o de la acción de la vasopresina (cap. 39) y el término original, "diabetes", suele usarse para nombrar la variedad mellitus.

La causa de la enfermedad clínica siempre es una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos. La **diabetes tipo 1**, o **insulinodependiente** (**IDDM**), es consecuencia de la deficiencia de dicha hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B de los islotes pancreáticos; comprende 3 a 5% de todos los casos y, por lo general, surge por primera vez en la niñez. La **diabetes tipo 2**, o **insulinoindependiente** (**NIDDM**), se caracteriza por la desregulación de la liberación de insulina por parte de las células B, junto con resistencia a dicha hormona en tejidos periféricos, como el músculo de fibra estriada, el cerebro y el hígado. Esta modalidad de diabetes suele afectar a sujetos con sobrepeso u obesos.

La diabetes se caracteriza por poliuria (expulsión de gran volumen de orina); polidipsia (ingestión de cantidades excesivas de líquidos), adelgazamiento corporal a pesar de la polifagia (mayor apetito), hiperglucemia, glucosuria, cetosis, acidosis y coma. Se advierten extensas alteraciones bioquímicas, pero las anomalías fundamentales de gran parte de ellas pueden provenir como: 1) menor penetración de glucosa en varios tejidos "periféricos", y 2) mayor liberación de glucosa en la circulación sanguínea, por parte del hígado. Por esa razón, se advierte un exceso de glucosa extracelular y, en el interior de muchas células, deficiencia de dicho carbohidrato, situación que algunos llaman "inanición en medio de la abundancia". Asimismo, disminuye el ingreso de aminoácidos en el músculo y aumenta la lipólisis.

retorna al nivel basal con mayor lentitud en comparación con personas normales. La respuesta a una dosis estándar de glucosa en una prueba oral, la llamada **prueba de tolerancia a la glucosa oral**, se utiliza en el diagnóstico clínico de la diabetes (fig. 21-7).

La disminución de la tolerancia a la glucosa en la diabetes en parte depende de la menor penetración de dicho carbohidrato en las células (**menor utilización periférica**). En ausencia de insulina, se reduce la penetración de glucosa en los músculos de fibra estriada y lisa, miocardio y en otros tejidos (fig. 21-8). También disminuye la captación de glucosa en el hígado, pero tal efecto es indirecto. No se modifica la absorción de glucosa en los intestinos, ni su resorción desde la orina por parte de las células de los túbulos proximales de los riñones. También es normal la captación de dicho carbohidrato en gran parte del cerebro y en los eritrocitos.

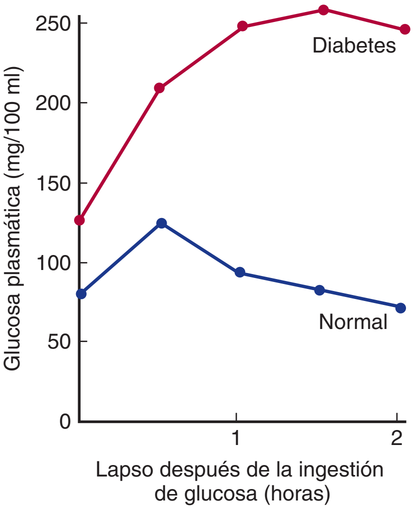


FIGURA 21-7 **Prueba de tolerancia a la glucosa oral.** Se proporcionan al paciente 75 g de glucosa en 300 ml de agua. En sujetos normales, la concentración de glucosa en plasma venoso, con la persona en ayuno, es menor de 115 mg/100 ml; la cifra a las dos horas es menor de 140 mg/100 ml y ninguna cantidad debe rebasar los 200 mg/100 ml. Se diagnostica la diabetes mellitus si cualquier cifra a las 2 h u otras sobrepasan los 200 mg/100 ml. Se hace el diagnóstico de menor tolerancia a la glucosa si las concentraciones exceden los límites superiores de lo normal, pero están por debajo de los valores que confirman el diagnóstico de diabetes.

La segunda causa de hiperglucemia en la diabetes y la más importante es la afección y el decremento de la función glucostática por parte del hígado (cap. 29). Este último capta glucosa de la corriente sanguínea y la almacena en la forma de glucógeno, pero contiene también glucosa 6-fosfatasa, razón por la cual "descarga" glucosa en la sangre. La insulina facilita la síntesis de glucógeno e inhibe la producción de glucosa por la glándula. Si hay hiperglucemia, aumenta normalmente la secreción de insulina y disminuye la glucogénesis hepática; dicha respuesta no aparece en las diabetes tipo 1 (no hay insulina) ni tipo 2 (los tejidos son resistentes a la hormona). El glucagon contribuye a la hiperglucemia porque estimula la gluconeogénesis. La producción de glucosa hepática tal vez sea estimulada por catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento (p. ej., durante una respuesta al estrés).

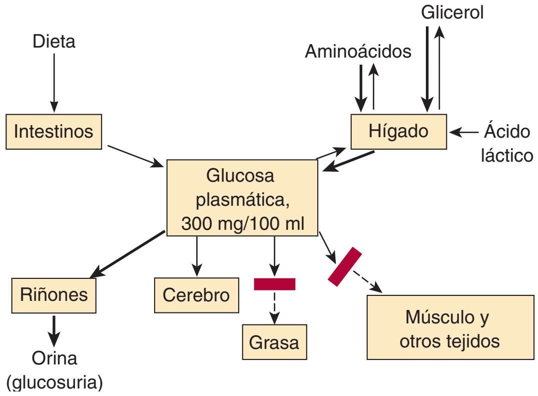


FIGURA 21-8 **Trastornos de la homeostasis de la glucosa plasmática en la deficiencia de insulina.** Las flechas gruesas indican reacciones que se intensifican; los rectángulos a través de las flechas señalan las que muestran bloqueo.

EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia, por sí misma, origina manifestaciones que son consecuencia de la hiperosmolalidad de la sangre. Además, surge glucosuria porque se ha rebasado la capacidad de los riñones para resorber glucosa. La excreción de las moléculas de glucosa osmóticamente activas se acompaña de pérdida de grandes cantidades de agua (diuresis osmótica; cap. 38). La deshidratación resultante activa los mecanismos que regulan el ingreso de agua y ello origina polidipsia. Por la orina se pierden cantidades importantes de sodio y potasio. Por cada gramo de glucosa excretada, el organismo pierde 4.1 kcal. Aumentar la ingestión calórica para satisfacer dicha pérdida hace que aumente todavía más la glucemia y agrava la glucosuria, de tal modo que son inevitables la movilización de las reservas endógenas de proteínas y grasas, así como la reducción de peso.

Cuando hay incrementos ocasionales de la glucemia, con el paso del tiempo, hay glucación no enzimática de cantidades pequeñas de hemoglobina A y se forma **$\mathbf{HbA_{Ic}}$** (cap. 32). El control cuidadoso de la diabetes con insulina disminuye la cantidad formada de dicho compuesto y, por ello, la concentración de HbA_{Ic} es medida como un índice integrado del control de la diabetes por un lapso de cuatro a seis semanas antes de dicha medición.

En los párrafos siguientes se expone la importancia de la hiperglucemia crónica en la aparición de complicaciones a largo plazo de la diabetes.

EFECTOS DE LA DEFICIENCIA INTRACELULAR DE GLUCOSA

En la diabetes, la abundancia de glucosa fuera de las células contrasta con el déficit en el interior de ellas. La catabolia de la glucosa normalmente constituye una fuente principal de energía para todos los fenómenos celulares y, en la diabetes, las necesidades mencionadas se pueden satisfacer sólo si se recurre a la reserva de proteínas y grasas. Se activan mecanismos que intensifican grandemente la catabolia de estas dos últimas, y una de las consecuencias de la mayor desintegración de ellas es la cetosis.

La utilización deficiente de glucosa y el hecho de que las células del hipotálamo que regulan la saciedad no capten de manera adecuada las deficiencias hormonales (insulina, leptina, colecistocinina [CCK]), constituyen las causas probables de la hiperfagia en la enfermedad. No se inhibe el área del hipotálamo que controla el consumo de alimentos; por ello, no se "percibe" la saciedad y el sujeto aumenta la cantidad de alimentos que come.

La depleción de glucógeno es una consecuencia frecuente del déficit de glucosa intracelular y también aminora el contenido de glucógeno hepático y del músculo de fibra estriada en animales diabéticos.

CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

En la diabetes, aumenta la catabolia de aminoácidos hasta su transformación en dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O). Además, en el hígado, se transforman cantidades mayores de aminoácidos en glucosa. La intensificación de la gluconeogénesis tiene muchas causas: el glucagon la estimula y casi siempre en la diabetes hay hiperglucagonemia. Los glucocorticoides suprarrenales también contribuyen al incremento de la gluconeogénesis si aumenta el valor de ellos en el diabético muy grave. El aporte de aminoácidos se eleva para que haya gluconeogénesis, porque al no haber insulina, surge menor síntesis de proteínas en los músculos y con ello suben las concentraciones de aminoácidos en sangre. La alanina en particular quizá sea transformada fácilmente en glucosa. Además, aumenta la actividad de las enzimas que catalizan la conversión de piruvato y otros fragmentos metabólicos de dos carbonos; éstas incluyen la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, la cual facilita la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (cap. 1). También abarcan la fructosa-1,6-difosfatasa, que cataliza la transformación del difosfato de fructosa en 6-fosfato de fructosa, y la glucosa 6-fosfatasa, la cual controla la entrada de glucosa en la circulación, desde el hígado. El incremento del valor de acetil-CoA hace que se incremente la actividad de la piruvato carboxilasa y la deficiencia de insulina eleva el aporte de acetil-CoA por la disminución de la lipogénesis. La piruvato carboxilasa cataliza la conversión de piruvato en oxaloacetato (fig. 1-22).

En la diabetes, el efecto neto de la aceleración de la conversión de proteínas en dióxido de carbono, agua y glucosa, además de la disminución de la síntesis de dichas sustancias, culmina en su depleción y, con ello, surge la consunción muscular. La depleción proteínica de cualquier causa se acompaña de menor "resistencia" a las infecciones.

METABOLISMO DE LAS GRASAS EN LA DIABETES

Las principales anomalías del metabolismo de las grasas en la diabetes es la aceleración de la catabolia de lípidos, con mayor formación de cuerpos cetónicos y menor síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. Las manifestaciones de los trastornos del metabolismo de lípidos son tan notables que la diabetes podría calificarse como una enfermedad que es más bien una "metabolicopatía de lípidos, que una de carbohidratos".

De la carga de glucosa ingerida, la mitad es "quemada" normalmente hasta las formas de dióxido de carbono y agua; 5% es convertida en glucógeno y, 30 a 40%, a grasas que se almacenan en los depósitos. En la diabetes, menos de 5% de la glucosa ingerida es transformada en grasas, a pesar de la reducción de la cantidad transformada en dióxido de carbono y agua, y no hay cambios en la cifra convertida en glucógeno. Por tal razón, la glucosa se acumula en la sangre y es expulsada en la orina.

En el capítulo 1, se expone la participación de las lipasas de lipoproteína y la lipasa hormonosensible en la regulación del metabolismo de la grasa almacenada. En la diabetes, disminuye la conversión de la glucosa en ácidos grasos en sus depósitos, ante la deficiencia intracelular de dicho carbohidrato. La insulina inhibe la acción de la lipasa hormonosensible en el tejido adiposo y, al faltar dicha hormona, aumenta a más del doble la concentración plasmática de **ácidos grasos libres** (ácidos grasos no esterificados [NEFA], ácidos grasos insaturados [UFA], ácidos grasos libres [FFA]). El aumento del nivel de glucagon también contribuye a la movilización de ácidos grasos libres. De ese modo, el valor de dichos ácidos grasos libres muestra correspondencia con el de la glucemia en la diabetes y, en algunas modalidades, constituye un mejor indicador de la gravedad de la enfermedad. En el hígado y otros tejidos, los ácidos grasos son metabolizados hasta la forma de acetil-CoA. Parte de esta última sustancia se metaboliza junto con los residuos aminoácidos para generar dióxido de carbono y agua en el ciclo del ácido cítrico. Sin embargo, el aporte rebasa la capacidad de los tejidos para catabolizar la acetil-CoA.

RECUADRO CLÍNICO 21-2

Cetosis

Cuando surge una cantidad excesiva de acetil-CoA en el organismo, parte de ella es transformada en acetoacetil-CoA y después en el hígado, a la forma de acetoacetato; este último y sus derivados, acetona e hidroxibutirato β, llegan a la circulación en gran cantidad (cap. 1).

Los cuerpos cetónicos circulantes mencionados constituyen una fuente importante de energía en el ayuno. La mitad del metabolismo en perros normales sometidos a ayuno, según expertos, proviene del metabolismo de las cetonas. La utilización de cetonas en los diabéticos también es importante; se ha calculado que la velocidad máxima con la cual se metaboliza la grasa sin que surja cetosis significativa es de 2.5 g/kg de peso corporal al día en diabéticos. En la diabetes no tratada, la producción excede la cifra mencionada y los cuerpos cetónicos se acumulan en la corriente sanguínea.

Además del incremento mencionado en la gluconeogénesis y la llegada de grandes cantidades de glucosa a la circulación, hay deficiencia extraordinaria en la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA y, como consecuencia, también disminuye la concentración de ácidos grasos; lo anterior proviene de una deficiencia de la acetil-CoA carboxilasa, enzima que cataliza la conversión mencionada. El exceso de acetil-CoA es transformado en cuerpos cetónicos.

En la diabetes no controlada, aumentan la concentración plasmática de triglicéridos y de quilomicrones, así como el valor de los ácidos grasos libres, y el plasma suele ser lipémico. El incremento en la cantidad de los constituyentes mencionados proviene más bien de la menor "extracción" de triglicéridos de los depósitos de grasa. A la menor extracción contribuye también la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (recuadro clínico 21-2).

ACIDOSIS

Como se señaló en el capítulo 1, el acetoacetato y el hidroxibutirato β son los aniones de dos ácidos muy poderosos, el acetoacético y el hidroxibutírico β. Los iones hidrógeno de tales ácidos están amortiguados, y la habilidad de amortiguamiento pronto es rebasada si aumenta su producción. La acidosis resultante estimula la respiración, la cual es rápida y profunda, descrita por Kussmaul como "sed de aire" y, por ello, se le ha dado su nombre (**respiración de Kussmaul**). La orina se torna ácida. Sin embargo, cuando se excede la capacidad de los riñones para reponer los cationes plasmáticos que acompañan a los aniones orgánicos, por H^+ y NH_4^+, se pierden por la orina sodio y potasio. Las pérdidas de electrólitos y agua ocasionan deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Por último, la acidosis y la deshidratación deprimen el estado de conciencia al grado de poder llegar al coma. La acidosis diabética es una urgencia médica. Hoy en día, es posible controlar con antibióticos las infecciones que complicaban dicha enfermedad, y la acidosis se ha vuelto la causa más frecuente de fallecimiento temprano en la diabetes clínica.

En la acidosis profunda, hay depleción extraordinaria del sodio corporal total y cuando las pérdidas de dicho ion rebasan las pérdidas de agua, quizás aparezca hiponatremia. Asimismo, la cantidad total de potasio corporal es pequeña, pero la potasiemia casi siempre es normal, en parte porque disminuye el volumen del líquido extracelular (ECF) y en parte porque el potasio pasa de las células a dicho líquido cuando en él es grande la concentración de iones hidrógeno. Otro factor que tiende a conservar la potasemia es la ausencia de penetración intracelular del potasio, inducida por insulina.

COMA

El coma en la diabetes puede provenir de acidosis y deshidratación. Sin embargo, la hiperglucemia quizá sea tan alta que independientemente del pH plasmático, la hiperosmolaridad del plasma origina estado de inconsciencia (**coma hiperosmolar**). La acumulación de lactato en la sangre (**acidosis láctica**) también complica a veces la cetoacidosis diabética si los tejidos se tornan hipóxicos, y la acidosis láctica por sí misma puede ocasionar coma. En aproximadamente 1% de los niños con cetoacidosis, aparece edema cerebral, el cual puede culminar en coma. No se ha identificado su causa, pero es una complicación grave y su índice de mortalidad es de casi 25%.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

En la diabetes, la concentración plasmática de colesterol suele aumentar y ello interviene en la génesis acelerada de una vasculopatía ateroesclerótica que constituye una complicación importante a largo plazo de la diabetes en seres humanos. La hipercolesterolemia proviene del incremento de la concentración plasmática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteína de baja densidad (LDL) (cap. 1). Todo lo anterior a su vez quizá dependa de la mayor producción de VLDL en el hígado o de una menor extracción de lipoproteína de muy baja densidad y de lipoproteína de baja densidad de la circulación.

RESUMEN

Conviene hacer un resumen, dadas las complejidades para estas anomalías metabólicas en la diabetes. Uno de los signos primordiales de la deficiencia de insulina (fig. 21-9) es la menor penetración de glucosa en muchos tejidos (decremento de la utilización periférica); también aumenta la liberación neta de glucosa desde el hígado (mayor producción) y ello se debe en parte al exceso de glucagon. La hiperglucemia resultante ocasiona glucosuria y diuresis osmótica que origina deshidratación; esta última causa polidipsia.

En el caso de deficiencia de glucosa intracelular, se estimula el apetito, se sintetiza glucosa a partir de proteínas (gluconeogénesis), y los aportes de energía se conservan gracias al metabolismo de proteínas y grasas. El resultado de lo anterior es adelgazamiento, deficiencia debilitante de proteínas e inanición.

La catabolia de grasas se eleva y todo el organismo queda "inundado" de triglicéridos y ácidos grasos libres. La síntesis de grasas queda inhibida, y las vías catabólicas "sobrecargadas" no pueden metabolizar el exceso de acetil-CoA; en el hígado, esta última sustancia es convertida en cuerpos cetónicos. De éstos, dos son ácidos orgánicos y, conforme se acumulan las cetonas, aparece acidosis metabólica. Al cuadro anterior se agrega la depleción de sodio y potasio, porque los dos cationes plasmáticos son excretados con los aniones orgánicos, los cuales no son reemplazados por H^+ ni NH_4^+, secretados por los riñones. Por último, en el animal o el ser humano con acidosis, hipovolemia, hipotensión y depleción,

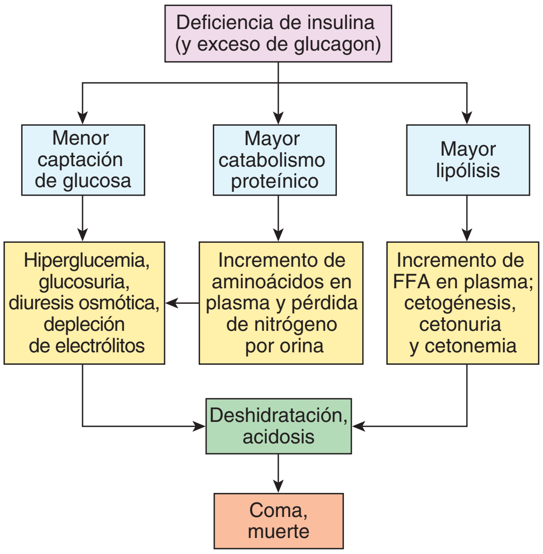

Deficiencia de insulina (y exceso de glucagon)
Menor captación de glucosa
Mayor catabolismo proteínico
Mayor lipólisis
Hiperglucemia, glucosuria, diuresis osmótica, depleción de electrólitos
Incremento de aminoácidos en plasma y pérdida de nitrógeno por orina
Incremento de FFA en plasma; cetogénesis, cetonuria y cetonemia
Deshidratación, acidosis
Coma, muerte

FIGURA 21-9 **Efectos de la deficiencia de insulina.** FFA, ácidos grasos libres. (Por cortesía de RJ Havel.)

surge coma por los efectos tóxicos de la acidosis, la deshidratación y la hiperosmolaridad en el sistema nervioso y, en caso de no emprender un tratamiento, ambos fallecerán.

Todas las anomalías señaladas son corregidas con la utilización de insulina. El tratamiento de urgencia de la acidosis también abarca el uso de sustancias alcalinas para combatirla y el suministro de soluciones hídricas parenterales, con sodio y potasio con el propósito de restituir las reservas del organismo, pero solamente la insulina elimina los trastornos fundamentales de un modo que logra el retorno al estado normal.

EXCESO DE INSULINA

SÍNTOMAS

Todas las consecuencias sabidas del exceso de insulina son manifestaciones directas o indirectas de los efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso. Salvo las personas que han ayunado durante algún tiempo, la glucosa es el único “energético” utilizado en cantidades apreciables por el cerebro. Son muy pequeñas las reservas de carbohidratos en el tejido nervioso y, para la función normal de éste, es indispensable el aporte ininterrumpido de glucosa. Al disminuir la glucemia, los primeros síntomas son palpitaciones, sudación y nerviosismo, por las descargas del sistema autónomo. Todo ello surge cuando las cifras de glucemia son un poco menores comparadas con aquéllas en que comienza la activación del sistema mencionado, porque el límite umbral para que aparezcan los síntomas es levemente por arriba del umbral para la activación inicial.

Con cifras menores de glucosa plasmática, comienzan a aparecer los **síntomas neuroglucopénicos**; éstos comprenden hambre, confusión y otras anomalías psíquicas. Con valores de glucemia incluso menores, se observan letargo, coma, crisis convulsivas y, al final, muerte. Sin duda alguna, cuando comienzan los síntomas de hipoglucemia, es obligatorio el tratamiento inmediato con glucosa o bebidas que la contengan, como el jugo de naranja. La respuesta usual es la desaparición impresionante de los síntomas, pero las alteraciones varían desde la “torpeza” psíquica hasta el coma, las cuales pueden persistir si la hipoglucemia fue intensa o perduró largo tiempo.

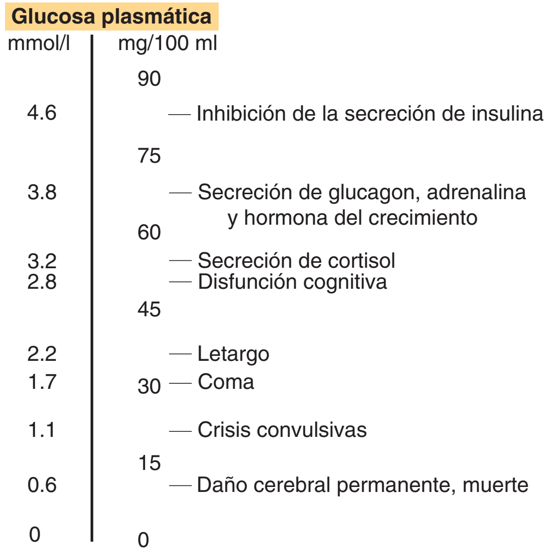

Glucosa plasmática
mmol/l
mg/100 ml
90
4.6 — Inhibición de la secreción de insulina
75
3.8 — Secreción de glucagon, adrenalina y hormona del crecimiento
60
3.2 — Secreción de cortisol
2.8 — Disfunción cognitiva
45
2.2 — Letargo
1.7 — 30 — Coma
1.1 — Crisis convulsivas
15
0.6 — Daño cerebral permanente, muerte
0
0

FIGURA 21-10 **Concentraciones de glucosa plasmática en las cuales aparecen efectos de la hipoglucemia.**

MECANISMOS COMPENSADORES

Una compensación importante de la hipoglucemia es la interrupción de la secreción de la insulina endógena; tal fenómeno se completa cuando la glucemia se acerca a 80 mg/100 ml (figs. 21-10 y 21-11). Además, la hipoglucemia hace que aumente la secreción de cuatro hormonas contrarreguladoras (como mínimo): glucagon, adrenalina, hormona del crecimiento (somatostatina) y cortisol. La reacción adrenalínica disminuye durante el sueño. El glucagon y la adrenalina intensifican la producción de glucosa en el hígado al incrementar la glucogenólisis. La hor-

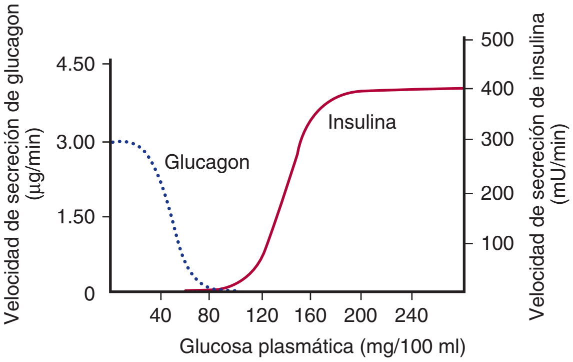


FIGURA 21-11 **Cifras medias del aporte de insulina y glucagon desde el páncreas artificial, en diversos valores de glucosa plasmática.** El aparato fue programado para obtener y conservar varias concentraciones de glucosa plasmática en diabéticos que necesitaban insulina, y las cifras de “suministro” hormonal equivalen a la producción del páncreas humano normal. La forma de la curva de insulina también se asemeja a la respuesta insulínica de las células B incubadas, a concentraciones graduadas de glucosa. (Con autorización de Marliss EB, et al: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. Diabetes 1977;26:663.)

mona del crecimiento reduce la utilización de glucosa en diversos tejidos periféricos y el cortisol tiene una acción similar. Los elementos decisivos para la contrarregulación al parecer son la adrenalina y el glucagon; si aumenta la concentración de ambos en el plasma, se invierte el decremento del valor de la glucosa plasmática, pero si ambos no se elevan, lo único que surge es un pequeño aumento compensador (si es que lo hay) en la glucemia. Las acciones de otras hormonas son complementarias.

Es importante destacar que la descarga del sistema autónomo y la liberación de hormonas contrarreguladoras surge normalmente con una cifra plasmática mayor de glucosa, que las deficiencias de la esfera psíquica y otros cambios más graves del sistema nervioso central (fig. 21-10). En el caso de diabéticos que reciben insulina, las manifestaciones causadas por la descarga del sistema autónomo constituyen signos premonitorios para emprender la reposición de glucosa. Sin embargo, en el caso de personas con diabetes prolongada, la cual ha sido regulada de manera minuciosa, los síntomas del sistema mencionado tal vez no aparezcan, y quizá constituya un problema de alguna magnitud lo que se ha llamado **falta de percepción de la hipoglucemia**.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La concentración normal de insulina medida mediante radioinmunoensayo, en el plasma venoso periférico del ser humano normal en ayuno es de 0 a 70 μU/ml (0 a 502 pmol/L). La cantidad de insulina secretada en el estado basal se acerca a 1 U/h, con un incremento cinco a 10 veces mayor en la fase posprandial (después de la ingestión de alimentos). Por consiguiente, la cantidad promedio que una persona normal secreta al día es de 40 U (287 nmol), aproximadamente.

En el cuadro 21-6, se señalan los factores que estimulan y los que inhiben la secreción de insulina.

CUADRO 21-6 Factores que modifican la secreción de insulina

Estimulantes	Inhibidores
Glucosa	Somatostatina
Manosa	2-Desoxiglucosa
Aminoácidos (leucina, arginina y otros)	Manoheptulosa
Hormonas intestinales (GIP, GLP-1 [7-36], gastrina, secretina, colecistocinina; ¿otras?)	Estimulantes adrenérgicos α, (noradrenalina, adrenalina)
Cetoácidos β	Bloqueadores adrenérgicos β (propranolol)
Acetilcolina	
Glucagon	Galanina
AMP cíclico y diversas sustancias que lo generan	Diazóxido
	Diuréticos tiazídicos
Estimulantes adrenérgicos β	Depleción de potasio
Teofilina	Fenilhidantoína
Sulfonilureas	Aloxano
	Inhibidores de microtúbulos
	Insulina

GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido glucagonoide.

EFECTOS DE LA GLUCEMIA

Desde hace años, se ha sabido que la glucosa actúa de modo directo en las células B del páncreas para intensificar la secreción de insulina. La respuesta a dicho carbohidrato es bifásica; surge un incremento rápido pero breve en la secreción, al cual sigue otro aumento duradero aunque mucho más lento (fig. 21-12).

La glucosa penetra las células B por medio de transportadores de glucosa 2 y es fosforilada por la glucocinasa para ser metabolizada hasta la forma de piruvato en el citoplasma (fig. 21-13). El piruvato entra en la mitocondria y es metabolizado hasta generar dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido cítrico, con la formación de trifosfato de adenosina (ATP) por medio de fosforilación oxidativa. El ATP se incorpora al citoplasma, donde inhibe los conductos de potasio sensibles a dicho trifosfato y, de este modo, reducir la salida de dicho ion; ello despolariza la célula B, con ingreso de calcio por los conductos de este último ion, regulados por voltaje. La entrada de calcio ocasiona exocitosis de liberación rápida de gránulos secretores que contienen insulina y así ocurre el primer "incremento" en la secreción de la hormona.

El metabolismo del piruvato a través del ciclo del ácido cítrico también eleva la concentración intracelular de glutamato; éste, al parecer, actúa en un segundo conjunto de gránulos secretores y los "compromete" a asumir la forma liberable. La acción del glutamato quizá sea la disminución del pH en los gránulos mencionados, fase necesaria para su maduración. En esta situación, la descarga de dichos gránulos ocasiona la segunda fase duradera de la respuesta insulínica a la glucosa. De ese modo, el glutamato al parecer actúa como un segundo mensajero intracelular que "condiciona" los gránulos comentados para la secreción.

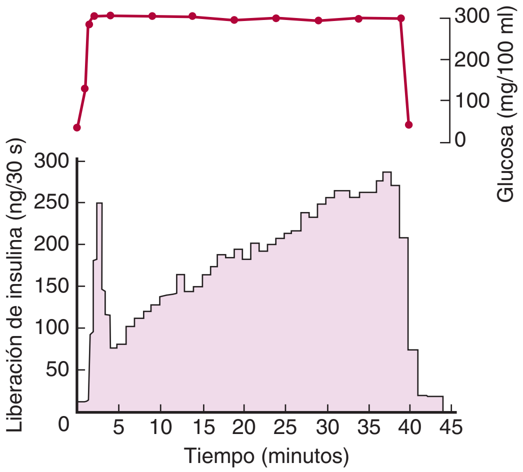


FIGURA 21-12 Secreción de insulina del páncreas perfundido de rata en respuesta a la infusión sostenida de solución glucosada. Las cifras señalan los promedios de tres preparaciones. El registro superior indica la concentración de glucosa en la mezcla de infusión "de salida". (Con autorización de Curry DL Bennett LL, Glodsky GM: Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. Endocrinology 1968;83:572.)

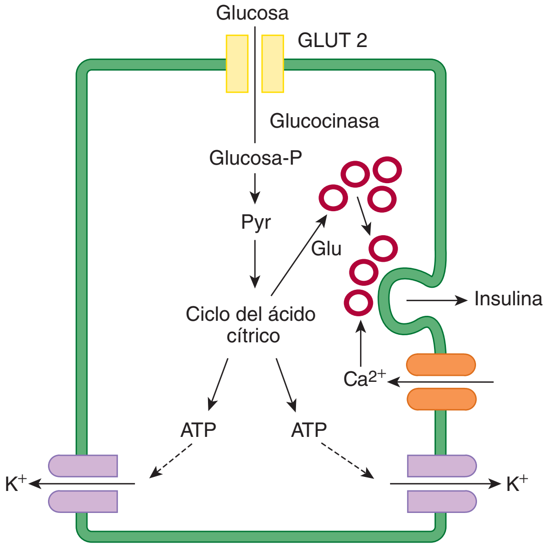


FIGURA 21-13 **Secreción de insulina.** La glucosa penetra en las células B por medio de transportadores de glucosa 2; es fosforilada y metabolizada hasta la obtención de piruvato (Pyr) en el citoplasma. El piruvato ingresa a la mitocondria y es metabolizado por medio del ciclo de ácido cítrico. El trifosfato de adenosina (ATP) formado por la fosforilación oxidativa inhibe los conductos de potasio sensibles a ATP y aminora la salida del ion; tal estado despolariza la célula B y aumenta la penetración el ion calcio, y éste estimula la liberación de insulina por exocitosis. También se forma glutamato (Glu) y éste "condiciona" los gránulos secretores y los prepara para la exocitosis.

El control retroalimentario que ejerce la glucosa plasmática en la secreción de insulina opera con extraordinaria precisión, de modo que la glucemia y la insulinemia se corresponden con exactitud notable.

DERIVADOS DE PROTEÍNAS Y GRASAS

La insulina estimula la incorporación de aminoácidos en las proteínas y tiene un efecto adverso en el catabolismo de grasas que genera los cetoácidos β. Por esa razón, no sorprende que la arginina, la leucina y otros aminoácidos estimulen la secreción de insulina, al igual que hacen los cetoácidos β, como el acetoacetato. A semejanza de la glucosa, los compuestos mencionados generan ATP cuando son metabolizados, situación que cierra los conductos de potasio sensibles al trifosfato de adenosina en las células B. Además, la L-arginina es la precursora del óxido nítrico y este último estimula la secreción de insulina.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

La tolbutamida y otros derivados sulfonilureicos, como la acetohexamida, la tolazamida, la glipizida y la gliburida, son hipoglucemiantes que muestran actividad después de ingeridos y disminuyen los valores de glucosa sanguínea al intensificar la secreción de insulina. Actúan únicamente en personas que tienen todavía algunas células B, y son ineficaces después de extirpación del páncreas o en la diabetes tipo 1. Se fijan a los conductos de potasio inhibidos por ATP en las membranas de células B e impiden la actividad de dichos conductos, con lo cual se despolarizan las membranas de las células mencionadas y aumenta la penetración de calcio; por tal razón, se incrementa la liberación de insulina, independientemente de los aumentos en la cifra de glucemia.

En el cuadro clínico de la **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia**, se eleva la concentración de insulina plasmática, a pesar de la hipoglucemia. El trastorno es causado por mutaciones de los genes de varias enzimas en las células B, que disminuyen la salida de potasio a través de conductos de potasio sensibles a ATP. El tratamiento comprende la utilización de diazóxido, fármaco que intensifica la actividad de los conductos de potasio o, en casos más graves, pancreatectomía subtotal.

La metformina, una biguanida, es un hipoglucemiante oral que actúa incluso en ausencia de insulina. Su mecanismo de acción corresponde sobre todo al decremento de la gluconeogénesis y, con ello, la disminución en la producción de glucosa en el hígado. A veces se le combina con una sulfonilurea para tratar la diabetes tipo 2. El fármaco ocasiona acidosis láctica, pero su incidencia casi siempre es pequeña. La troglitazona y las **tiazolidinedionas** similares también se usan para tratar la diabetes porque incrementan el biodestino periférico de la glucosa, mediado por insulina y, con ello, reduce la resistencia a esta hormona. Tales compuestos se unen al receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ) y, a su vez, lo activan en el núcleo celular. La activación del receptor en cuestión, miembro de la superfamilia de factores de transcripción nuclear hormonosensibles, tiene la propiedad particular de normalizar diversas funciones metabólicas.

SECRECIÓN DE MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO E INSULINA

Los estímulos que incrementan los valores de cAMP en las células B intensifican la secreción de insulina e incluyen los agonistas adrenérgicos β, el glucagon y los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la teofilina.

Las catecolaminas tienen un efecto doble en la secreción de insulina: inhiben la secreción de la hormona a través de receptores adrenérgicos α_2 y estimulan la secreción insulínica por medio de los receptores adrenérgicos β. La inhibición suele ser el efecto neto de la adrenalina y la noradrenalina. Sin embargo, si se introducen mediante infusión intravenosa dichas catecolaminas después de proporcionar fármacos bloqueadores adrenérgicos α, la inhibición se transforma en estimulación.

EFECTO EN LOS NERVIOS DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Ramas del nervio neumogástrico derecho se distribuyen en los islotes pancreáticos y la activación de esa vía parasimpática hace que aumente la secreción de insulina, por intervención de los receptores M_4 (cuadro 7-2). La atropina bloquea la respuesta mencionada y la acetilcolina estimula la secreción de insulina. La acetilcolina, a semejanza de lo que ocurre con la glucosa, actúa al incrementar la concentración de calcio citoplásmico, pero la acetilcolina activa la fosfolipasa C, de modo que el IP_3 liberado a su vez descarga el calcio desde el retículo endoplásmico.

La estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas impide la secreción de insulina; ésta es producida por la noradrenalina liberada, que actúa en los receptores adrenérgicos α_2. Sin embargo, si se bloquean estos receptores, la estimulación de los nervios simpáticos hace que aumente la secreción de insulina, mediada por los receptores adrenérgicos β_2. La galanina, un polipéptido, se identifica en algunos de los nervios del sistema autónomo que se distribuyen en los islotes, y la sustancia comentada inhibe la secreción de insulina al activar los conductos de potasio que son bloqueados por ATP. Por todo lo expuesto, a pesar de que el páncreas desnervado reacciona a la glucosa, la inervación autonómica de dicha glándula participa en la regulación global de la secreción de insulina.

HORMONAS INTESTINALES

La glucosa, después de ingerida, origina un efecto de estimulación de la insulina, mayor que después de aplicarla por vía intravenosa, y los aminoácidos ingeridos también inducen una respuesta insulínica mayor que la originada con ellos por vía intravenosa. Las observaciones anteriores permitieron explorar la posibilidad de que una sustancia secretada por la mucosa gastrointestinal estimulara la secreción de insulina. El glucagon, los derivados del mismo, la secretina, la colecistocinina (CCK), la gastrina y el péptido inhibidor gástrico (GIP) poseen la acción comentada (cap. 26), y la colecistocinina potencia los efectos estimulantes de la insulina, propios de los aminoácidos. Sin embargo, el péptido inhibidor gástrico constituye el único de los péptidos mencionados que origina estimulación cuando se proporciona en dosis que reflejan los valores del péptido inhibidor gástrico sanguíneo producidos por una carga de glucosa ingerida.

En fechas recientes, se ha prestado atención al polipéptido glucagonoide 1 (7-36) (GLP-1[7-36]), como factor intestinal adicional que estimula la secreción de insulina; dicho polipéptido es un producto del preproglucagon.

Las células B poseen receptores de polipéptido glucagonoide 1 (7-36) y también los del péptido inhibidor gástrico; de ellos, el primero corresponde a una hormona insulinotrópica más potente que el péptido inhibidor gástrico. Este último y el polipéptido glucagonoide 1 (7-36) al parecer actúan al incrementar la entrada de calcio por los conductos de dicho ion regulados por voltaje.

En párrafos ulteriores se expone la participación posible de la somatostatina pancreática y el glucagon en la regulación de la secreción de insulina (recuadro clínico 21-3).

RECUADRO CLÍNICO 21-3

Efectos de la depleción de potasio

El fenómeno mencionado hace que disminuya la secreción de insulina, y las personas que presentan la deficiencia del ion, por ejemplo, aquéllas con hiperaldosteronismo primario (cap. 22), terminan por mostrar curvas de tolerancia a la glucosa propias de los diabéticos; estas últimas se normalizan cuando se restituye el potasio. Los diuréticos tiazídicos que originan pérdida de potasio y de sodio por la orina (cap. 38), disminuyen la tolerancia a la glucosa y empeoran la diabetes. Los diuréticos mencionados al parecer ejercen tal efecto de manera predominante por sus acciones de depleción de potasio, si bien algunos de ellos dañan las células de los islotes pancreáticos.

CAMBIOS A LARGO PLAZO EN LAS RESPUESTAS DE CÉLULAS B

La magnitud de la respuesta insulínica a un estímulo particular depende en parte de los “antecedentes” secretores de las células B. Las personas que reciben durante varias semanas una dieta con abundantes carbohidratos, además de mostrar mayores concentraciones de insulina plasmática en el ayuno, también presentan una respuesta secretora mayor a la carga de glucosa que los sujetos que consumen una dieta isocalórica con pocos carbohidratos.

Las células B reaccionan a la estimulación con hipertrofia semejante a la de otras células endocrinas, pero se agotan y dejan de secretar (**agotamiento de células B**), si la estimulación es intensa o duradera. La reserva pancreática es grande y es difícil llegar al agotamiento de dichas células en animales normales, pero si la reserva pancreática disminuye por extirpación parcial de la glándula, el agotamiento de las células B residuales puede comenzar con cualquier técnica que incremente por mucho tiempo la concentración de glucosa plasmática. Por ejemplo, es posible generar diabetes en animales con reservas pancreáticas limitadas, por medio de extractos adenohipofisarios, hormonas del crecimiento o tiroideas o sólo infusión continua y duradera de una solución glucosada. En animales, la diabetes desencadenada por hormonas es reversible la primera vez, pero con tratamiento duradero se torna permanente. La diabetes transitoria recibe su nombre del agente que la produce; por ejemplo, “diabetes hipofisaria” o “tiroidea”. La diabetes permanente que persiste después de interrumpir el tratamiento, es señalada con el prefijo meta-; por ejemplo, “**diabetes metahipofisaria**” o “**diabetes metatiroidea**”. Si se aplica insulina junto con las hormonas diabetógenas, se protege a las células B, y ello depende tal vez de la reducción de la glucosa plasmática y de que no surja la enfermedad.

En este sentido, es interesante destacar la posible participación de los factores genéticos en el control de células B. En ratones con eliminación del gen del sustrato del receptor insulínico 1 (véase antes), surge una intensa respuesta compensatoria de células B. Sin embargo, en ratones sin los receptores del sustrato del receptor insulínico 2, se aminora la compensación y aparece un fenotipo diabético más intenso.

GLUCAGON

ASPECTOS QUÍMICOS

El glucagon humano, polipéptido lineal con peso molecular de 3 485, es producido por las células A de los islotes pancreáticos y la porción alta de las vías gastrointestinales. Contiene 29 residuos aminoácidos. El glucagon de todos los mamíferos al parecer muestra la misma estructura. El preproglucagon humano (fig. 21-14) es una proteína de 179 aminoácidos que está en las células A pancreáticas, en las células L en la región inferior del tubo digestivo y en el cerebro. Es el producto de un solo mRNA, pero es “procesado” de modo diferente en tejidos distintos. En las células A, se transforma de modo predominante en glucagon y un **fragmento proglucagon mayor** (**MPGF**). En las células L, es modificado a la forma de **glicentina**, polipéptido que consiste en glucagon, con extensión de aminoácidos adicionales en uno y otro extremos y, además, los **polipéptidos glucagonoides 1** y **2** (**GLP-1** y **GLP-2**). Asimismo, se forma una cantidad moderada de **oxintomodulina** y, en células A y L, por igual, queda el **polipéptido similar a glicentina** (**GRPP**) residual. La glicentina posee moderada actividad de glucagon. Los polipéptidos glucagonoides 1 y 2 no tienen por sí mismos actividad biológica definida. Sin embargo, el primero es modificado todavía más por eliminación de sus aminoácidos aminoterminales y, el producto, **GLP-1** (**7-36**), es un potente estimulante de la secreción de insulina que también intensifica la utilización de glucosa (véase antes). El cerebro produce los polipéptidos glucagonoides 1 y 2 y, en él, la función del primer polipéptido no se conoce, pero el segundo al parecer es mediador en la vía que va del núcleo del haz solitario (NTS), a los núcleos dorsomedia-

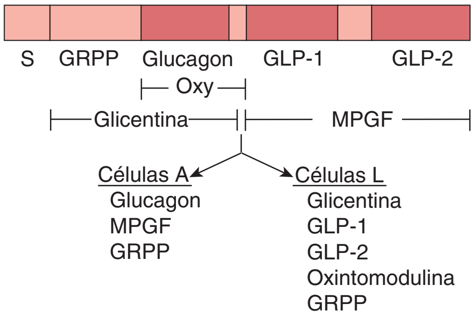


FIGURA 21-14 "Procesamiento" postraduccional del preproglucagon en las células A y L. S, péptido señalizador; GRPP, polipéptido similar a glicentina; GLP, polipéptido similar a glucagon; Oxy, oxintomodulina; MPGF, fragmento de proglucagon mayor. (Con autorización de Drucker, DJ; Glucagon and glucagon-like peptides. Pancreas 1990;5:484.)

les del hipotálamo, y la inyección del polipéptido glucagonoide 2 disminuye la ingestión de alimentos. La oxintomodulina inhibe la secreción de ácido en el estómago, si bien no se ha definido su acción fisiológica, y el polipéptido similar a glicentina no tiene efectos fisiológicos confirmados.

ACCIÓN

El glucagon es una sustancia glucogenolítica, gluconeogénica, lipolítica y cetógena. Actúa en receptores acoplados a la proteína G, con un peso molecular de 190 000 aproximadamente. En hígado, se vale de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) para activar la adenilil ciclasa e incrementar la cifra de cAMP intracelular; en esa situación, por medio de la proteína cinasa A, activa la fosforilasa y como consecuencia se intensifica la desintegración de glucógeno y aumenta la glucosa plasmática. Sin embargo, el glucagon actúa en diferentes receptores propios situados en los mismos hepatocitos, para activar la fosfolipasa C, y el incremento resultante en el calcio citoplásmico también estimula la glucogenólisis. Asimismo, la proteína cinasa A disminuye el metabolismo de glucosa 6-fosfato (fig. 21-15) al inhibir la conversión de fosfoenol piruvato, en piruvato. También disminuye la concentración de fructosa 2,6-difosfato y ello a su vez inhibe la conversión de fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-difosfato. La acumulación resultante de glucosa 6-fosfato hace que aumente la síntesis y la liberación de glucosa.

El glucagon no origina glucogenólisis en los músculos; incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos disponibles y libres en hígado y aumenta el metabolismo. Intensifica la formación de cuerpos cetónicos al disminuir las concentraciones de malonil-CoA en hígado. Su actividad lipolítica, la cual origina a su vez mayor cetogénesis, se expone en el capítulo 1. La acción termógena del glucagon no proviene de la hiperglucemia en sí misma, sino tal vez se deba a la mayor desaminación de aminoácidos en el hígado.

Las dosis grandes de glucagon exógeno ejercen un efecto inotrópico positivo en el corazón (cap. 31) sin incrementar la excitabilidad del miocardio, posiblemente porque aumentan la concentración de cAMP en esa capa muscular. Se ha recomendado utilizarlo en el tratamiento de cardiopatías, pero no hay pruebas de su función fisiológica en la regulación de la función cardiaca. El glucagon estimula la secreción de hormona del crecimiento, insulina y somatostatina pancreática.

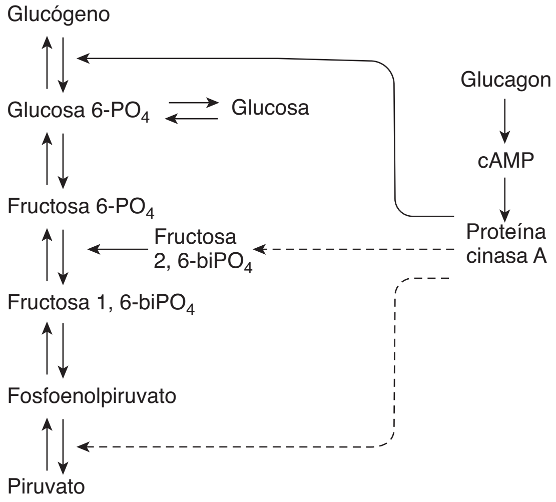


FIGURA 21-15 Mecanismos mediante los cuales el glucagon intensifica la producción de glucosa en el hígado. Las flechas continuas señalan la facilitación y las de guiones, inhibición. PO_4, fosfato; $biPO_4$, bifosfato; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

METABOLISMO

En la circulación, la semivida del glucagon es de 5 a 10 min. Éste es degradado por muchos tejidos, en particular el hígado. Por ser secretado en la vena porta y llegar a esta última antes de alcanzar la circulación periférica, sus cifras en esta última son relativamente pequeñas. El incremento en los valores de glucagon en sangre periférica generado por estímulos excitadores es muy intenso en cirróticos, tal vez porque disminuye la desintegración de dicha hormona en el hígado.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

En el cuadro 21-7, se incluyen los principales factores que modifican la secreción de glucagon. Esta última aumenta con la hipoglucemia y disminuye con la hiperglucemia. Las células B pancreáticas contienen GABA (ácido aminobutírico γ) y algunos datos sugieren que de modo simultáneo con la mayor secreción de insulina que surge con la hiperglucemia, se libera dicho ácido y actúa en las células A para inhibir la secreción de glucagon al activar los receptores de ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$); estos últimos son conductos de cloruro, y la penetración de dicho ion en las células A las hiperpolariza.

La secreción también aumenta por estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas, y el efecto de ellos es mediado por los receptores adrenérgicos β y por cAMP. Al parecer hay semejanza entre las células A y las B en cuanto a que la estimulación de los receptores adrenérgicos β intensifica la secreción y, la de los adrenérgicos α, la inhibe. Sin embargo, la respuesta pancreática a la estimulación simpática, de no intervenir fármacos bloqueadores, es la intensificación de la secreción de glucagon, de modo que en las células glucagonógenas predomina el efecto de los receptores β. Las actividades estimulantes de diversas tensiones y posiblemente del ejercicio y la infección, son mediados (por lo menos en parte) por el sistema nervioso simpático. La estimulación vagal también incrementa la secreción de glucagon.

CUADRO 21-7 **Adipocinas**

Agente	Efecto en la resistencia a la insulina
Leptina	Disminución
TNFα	Incremento
Adiponectina	Disminución
Resistina	Incremento

TNF, factor de necrosis tumoral.

Una comida con proteínas y la infusión de aminoácidos intensifican la secreción de glucagon; parecería adecuado que los aminoácidos glucogénicos sean particularmente potentes en este sentido porque son transformados en glucosa en el hígado bajo la influencia del glucagon. También es leve el incremento de la secreción de glucagon después del consumo de una comida con proteínas, porque los aminoácidos estimulan la secreción de insulina, y el glucagon producido impide que surge hipoglucemia, en tanto la insulina facilita el almacenamiento de los carbohidratos y los lípidos absorbidos. La secreción de glucagon aumenta durante la inanición; alcanza su máximo en el tercer día del ayuno, momento de gluconeogénesis máxima. Después de esa fecha, la concentración de glucagon en plasma disminuye porque los ácidos grasos y las cetonas se convierten en las principales fuentes de energía.

Durante el ejercicio, se eleva la utilización de glucosa, equilibrada por un incremento en la producción de dicho carbohidrato, que proviene del aumento en los valores circulantes de glucagon.

La respuesta del glucagon al suministro oral de aminoácidos es mayor que la surgida después de la infusión intravenosa de ellos, lo cual sugiere que la mucosa gastrointestinal secreta un factor estimulante del glucagon; la secreción del mismo aumenta por acción de colecistocinina y gastrina, en tanto la de secretina lo inhibe. La secreción de las dos sustancias mencionadas aumenta con una comida a base de proteínas y por ello una u otra hormona quizá sea el mediador gastrointestinal de la respuesta del glucagon. Más adelante se expone la inhibición originada por la somatostatina.

La secreción de glucagon también es inhibida por los ácidos grasos libres y las cetonas; sin embargo, la inhibición tal vez sea “superada” porque las concentraciones de glucagon plasmático son grandes en la cetoacidosis diabética.

PROPORCIONES MOLARES DE INSULINA/GLUCAGON

Como se destacó, la insulina es una hormona con acciones glucogénica, antigluconeogénica, antilipolítica y anticetótica. Como consecuencia, facilita el almacenamiento de nutrientes absorbidos y por ello es la “hormona de almacenamiento energético”. Por otra parte, el glucagon tiene propiedades glucogenolíticas, gluconeogénicas, lipolíticas y cetógenas. Moviliza los depósitos de energía y es una “hormona de liberación energética”. Los efectos de las dos hormonas son antagónicos y, por ello, ha de tomarse en consideración en cualquier situación particular los valores sanguíneos de las dos. Es adecuado abordar dicho punto desde el punto de vista de las razones molares de las dos hormonas.

Las razones molares de insulina/glucagon fluctúan de manera extraordinaria porque la secreción de una y otro es modificada por las situaciones que anteceden a la aplicación de cualquier estímulo (cuadro 21-8). Por ejemplo, la proporción mencionada cuando la persona consume una dieta equilibrada es de 2.3, aproximadamente. La infusión intravenosa de arginina incrementa la secreción de las dos hormonas y aumenta la proporción a 3.0. Después de tres días de inanición, la razón disminuye a 0.4 y, en tal situación, la arginina infundida por vía intravenosa disminuye todavía más la cifra a 0.3. Por lo contrario, la razón es de 25 en personas que reciben glucosa en infusión constante y se incrementa a 170 cuando se ingiere una comida con proteínas durante la infusión. El aumento se produce porque la secreción de insulina se eleva de modo rápido y neto, en tanto queda abolida la respuesta usual del glucagon a una comida proteínica. De este modo, cuando se necesita energía durante la inanición, es pequeña la razón molar insulina/glucagon y se orienta a la desintegración de glucógeno y la gluconeogénesis; en contraposición, si es poca la necesidad de movilización de energía, la razón será grande y ello facilitará el depósito de glucogeno, proteínas y grasa.

CUADRO 21-8 **Factores que modifican la secreción de glucagon**

Estimulantes	Inhibidores
Aminoácidos (en particular los glucogénicos, como alanina, serina, glicina, cisteína y treonina)	Glucosa
Colecistocinina, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Ejercicio	Ácidos grasos libres
Infecciones	Cetonas
Otros factores suprafisiológicos	Insulina
Estimulantes adrenérgicos β	Fenilhidantoína
Teofilina	Estimulantes adrenérgicos α
Acetilcolina	Ácido aminobutírico γ

OTRAS HORMONAS DE CÉLULAS INSULARES

Además de la insulina y el glucagon, los islotes pancreáticos secretan somatostatina y polipéptido pancreático en la corriente sanguínea. Además, la primera hormona mencionada puede participar en procesos reguladores en el interior de los islotes, que ajustan las características de las hormonas secretadas en respuesta a estímulos diversos.

SOMATOSTATINA

Los datos de la somatostatina y sus receptores se exponen en el capítulo 7. La somatostatina 14 (SS 14) y la somatostatina 28, la cual corresponde a la forma con extensión de la terminación amino (SS 28), se detectan en las células B de los islotes pancreáticos. Las dos formas inhiben la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático y actúan de manera local en el interior de los islotes, por un mecanismo paracrino. La somatostatina 28 es más activa que la 14 para inhibir la secreción de insulina y, al parecer, actúa por la intervención del receptor SSTR5 (cap. 7). Las personas con tumores pancreáticos que secretan somatostatina (**somatostatinomas**) terminan por mostrar hiperglucemia y otras manifestaciones de diabetes que desaparecen después de extirpar la neoplasia. También presentan dispepsia, por la lentitud del vaciamiento del estómago y la disminución de la secreción de ácido estomacal, así como cálculos vesiculares, los cuales se precipitan al disminuir la contracción vesicular por la inhibición de la secreción de colecistocinina. La secreción de somatostatina pancreática aumenta por acción de algunos de los mismos estímulos que intensifican la secreción de insulina, es decir, glucosa y aminoácidos, en particular arginina y leucina; también aumenta por acción de la colecistocinina. El páncreas y la parte baja del tubo digestivo liberan somatostatina a la sangre periférica.

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático humano es de tipo lineal y contiene 36 residuos aminoácidos y es producido por las células F de los islotes. Guarda íntima relación con otros dos polipéptidos con igual número de aminoácidos, los cuales son el **polipéptido YY**, péptido gastrointestinal (cap. 26), y el **polipéptido Y**, el cual se halla en el cerebro y el sistema nervioso autónomo (cap. 7). Todos tienen tirosina en su terminal y amidas en el carboxilo terminal. Por lo menos en parte, la secreción del polipéptido pancreático está bajo control colinérgico; sus concentraciones plasmáticas disminuyen después de la utilización de atropina. Su secreción aumenta si la persona consume alimentos proteínicos y también con el ayuno, el ejercicio y la hipoglucemia aguda. La secreción disminuye por acción de la somatostatina y con soluciones intravenosas de glucosa. No la alteran las soluciones de leucina, arginina y alanina en infusión intravenosa, de tal modo que el efecto estimulante de una comida con proteínas tal vez sea mediado de manera indirecta por tales aminoácidos. El polipéptido pancreático torna lenta la absorción de alimentos en seres humanos, y quizás "ecualice" los puntos máximos y mínimos de su absorción. Sin embargo, no hay certeza de su actividad fisiológica exacta.

ORGANIZACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

En los islotes pancreáticos, la presencia de hormonas que modifican la secreción de otros productos hormonales insulares, sugiere que los islotes actúan como unidades secretoras en la regulación de la homeostasis de nutrientes. La somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático (fig. 21-16); la insulina impide la secreción de glucagon y este último estimula la de insulina y somatostatina. Como se señaló, las células A y D, así como las secretoras del polipéptido pancreático suelen hallarse en la periferia de los islotes, en tanto las células B se encuentran en el centro. Se identifican con claridad dos tipos de islotes: los poseedores de glucagon en abundancia y los que incluyen polipéptido pancreático también en gran cantidad, pero se desconoce la importancia funcional de tal diferenciación. Las hormonas insulares liberadas en el líquido extracelular probablemente difunden a otras células de los islotes e influyen en su función (comunicación paracrina) (cap. 26). Se ha demostrado la presencia de uniones de nexo o comunicantes entre las células A, B y D, y ellas permiten el paso intercelular de iones y otras moléculas pequeñas, lo cual podría coordinar sus funciones secretoras.

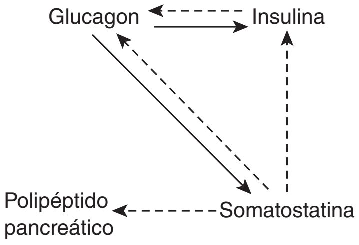


FIGURA 21-16 Efectos de las hormonas de células insulares en la secreción de otras hormonas de los islotes. Las flechas continuas indican estimulación y, las de guiones, inhibición.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y DEL EJERCICIO EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

El ejercicio tiene efectos directos en el metabolismo de los carbohidratos. Además de la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina tipos I y II, el glucagon y la somatostatina, otras hormonas intervienen de modo importante en la regulación del metabolismo de dichos nutrientes; entre ellas están adrenalina, tiroxina, glucocorticoides y somatostatina. En otros apartados de este libro, se analizan el resto de las funciones de tales hormonas, pero al parecer es útil resumir sus efectos en el metabolismo de carbohidratos, dentro del capítulo presente.

EJERCICIO

En ausencia de insulina, la penetración de glucosa en el músculo de fibra estriada aumenta durante el ejercicio, porque surge un incremento que no depende de la hormona en el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas de los miocitos (véase antes); dicho aumento en la penetración del carbohidrato mencionado persiste varias horas después del ejercicio; asimismo, el entrenamiento habitual puede originar incrementos duraderos en la sensibilidad a la insulina. El ejercicio desencadena a veces hipoglucemia en diabéticos, porque además de aumentar la captación de glucosa por el músculo, es más rápida la absorción de la insulina inyectada en ese periodo de actividad. Para ejercitarse, los diabéticos deben recibir calorías adicionales o disminuir las dosis de insulina que utilizan.

CATECOLAMINAS

La activación de la fosforilasa en el hígado por acción de las catecolaminas se describe en el capítulo 1. Dicha activación se genera por medio de los receptores adrenérgicos β, la cual aumenta los valores intracelulares de cAMP y, por medio de los receptores adrenérgicos α que elevan la concentración de calcio en el interior de la célula. También es mayor la producción de glucosa en el hígado, lo cual origina hiperglucemia. En los músculos, aparece activación de la fosforilasa por medio de cAMP y tal vez por intervención del calcio, pero la glucosa 6-fosfato formada es catabolizada únicamente hasta la forma de piruvato, porque no se cuenta con glucosa 6-fosfatasa. Por causas no dilucidadas, grandes cantidades de piruvato son convertidas en lactato, que pasa del músculo a la circulación (fig. 21-17). En el hígado, el lactato es oxidado hasta la forma de piruvato y luego es convertido en glucógeno. Sobre tal base, la respuesta a una inyección de

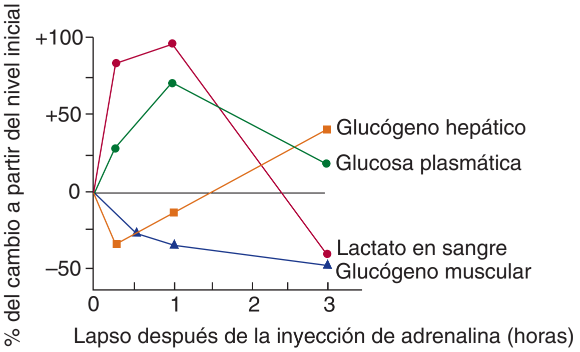


FIGURA 21-17 Efecto de la adrenalina en los valores de glucógeno hístico, glucosa plasmática y lactato en sangre. (Con autorización de Ruch Tc, Patton HD (editors): *Physiology and Biophysics*, 20th ed. Vol. 3 Saunders, 1973.)

adrenalina es la glucogenólisis inicial, a la cual sigue un aumento en el contenido de glucógeno en el hígado. La oxidación del lactato tal vez sea el origen del efecto termógeno de la adrenalina (cap. 22). Esta última y la noradrenalina también liberan ácidos grasos libres en la circulación, y la adrenalina disminuye la utilización periférica de glucosa.

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas empeoran la diabetes experimental; la tirotoxicosis agrava la diabetes clínica y se puede inducir diabetes metatiroidea en animales con disminución de la reserva pancreática. El principal efecto diabetógeno de las hormonas tiroideas es incrementar la absorción de glucosa en los intestinos, pero dichas hormonas ocasionan (tal vez al potenciar los efectos de las catecolaminas) algún grado de depleción del glucógeno hepático. Los hepatocitos con dicha depleción son muy vulnerables y cuando hay daño hepático, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, porque dicha glándula capta una cantidad menor de la glucosa absorbida. Las hormonas tiroideas también pueden acelerar la desintegración de la insulina. Todas las acciones mencionadas ejercen un efecto hiperglucémico y, si es poca la reserva pancreática, puede surgir agotamiento de las células B.

GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES

Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal (cap. 22) aumentan la glucemia y originan una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. En seres humanos, dicho efecto puede observarse sólo en personas con predisposición genética a la diabetes. La tolerancia a la glucosa disminuye en 80% de sujetos con síndrome de Cushing (cap. 22) y 20% de ellos muestra diabetes evidente. Se necesita la participación de los glucocorticoides para que el glucagon ejerza su acción gluconeogénica durante el ayuno. Por sí mismos son gluconeogénicos, pero su participación es más bien permisiva. En la insuficiencia suprarrenal, la glucemia es normal en la medida en que se conserve la ingestión de alimentos, pero el ayuno desencadena hipoglucemia y colapso. En individuos en insuficiencia suprarrenal, se intensifica de manera notable el efecto hipoglucemiante de la insulina. En animales con diabetes experimental, la adrenalectomía mejora mucho la diabetes. Los principales efectos diabetógenos incluyen intensificación de la catabolia proteínica, con mayor gluconeogénesis hepática; incremento de la glucogénesis y cetogénesis por la misma glándula y disminución de la utilización periférica de glucosa, la cual guarda relación con la insulinemia que pudiera provenir de inhibición de la fosforilación de la glucosa.

HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento humana empeora la diabetes clínica y 25% de personas con tumores secretores de dicha hormona, de la adenohipófisis, tienen diabetes. La extirpación de la hipófisis mejora esta última y disminuye la resistencia a la insulina en grado todavía mayor que la extirpación de las suprarrenales, en tanto la aplicación de hormona de crecimiento agrava la resistencia a dicha hormona.

Los efectos de la hormona de crecimiento son directos en parte y también en parte mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (cap. 24). La hormona mencionada moviliza ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y con ello facilita la cetogénesis. En algunos tejidos, reduce la captación de glucosa (“acción antiinsulínica”), incrementa la producción de glucosa en hígado y quizá disminuya la fijación de la insulina a los tejidos. Por todo lo expuesto, se ha sugerido que la cetosis y el decremento de la tolerancia a la glucosa causado por la inanición, dependen de la hipersecreción de hormona del crecimiento; esta última no estimula de modo directo la secreción de insulina, pero la hiperglucemia que produce como efecto secundario, activa al páncreas y, al final, puede agotar las células B de esa glándula.

HIPOGLUCEMIA Y DIABETES MELLITUS EN SERES HUMANOS

HIPOGLUCEMIA

Las “reacciones insulínicas” son frecuentes en diabéticos de tipo 1, y los episodios hipoglucémicos ocasionales son el precio por pagar para obtener un buen control de la enfermedad en casi todos los pacientes. La captación de glucosa por el músculo de fibra estriada y la absorción de insulina inyectada aumentan durante el ejercicio (véase antes).

Asimismo, la hipoglucemia sintomática se observa en sujetos no diabéticos, y la revisión de algunas de las causas más importantes permite destacar las variables que influyen en la homeostasis de glucosa plasmática. La hipoglucemia leve y crónica puede originar incoordinación y tartamudeo en el lenguaje, y el cuadro clínico puede interpretarse erróneamente como ebriedad. A veces, surgen aberraciones psíquicas y crisis convulsivas incluso sin haber coma evidente. Si un **insulinoma** (tumor infrecuente insulinógeno del páncreas) incrementa por largo tiempo el nivel de secreción de insulina, los síntomas son más frecuentes en la mañana y ello se debe a que el ayuno nocturno agotó las reservas de glucógeno hepático. Sin embargo, los síntomas pueden surgir en cualquier momento y, en esos pacientes, no se hace el diagnóstico preciso. Algunos casos de insulinoma han sido calificados de manera errónea como epilepsia o psicosis. La hipoglucemia también se manifiesta en algunos individuos con grandes cánceres que no afectan los islotes pancreáticos; en estos casos, la reducción de la glucemia al parecer proviene de la secreción excesiva de factor de crecimiento similar a la insulina tipo II.

Como se comentó antes, la descarga del sistema autónomo originada por la hipoglucemia, la cual causa temblores involuntarios, hiperhidrosis, ansiedad y hambre, aparece normalmente cuando las concentraciones de glucosa plasmática son mayores que la glucemia que originaría disfunción de la esfera psíquica, y puede servir como una señal de alerta para que el diabético ingiera productos azucarados. Sin embargo, en algunos sujetos, estos síntomas de alerta no aparecen antes de los síntomas en la esfera psíquica; ello se debe a disfunción cerebral (desensibilización), de modo que esta **falta de percepción de la hipoglucemia** puede ser peligrosa.

El cuadro fácilmente surge en individuos con insulinomas y en diabéticos que reciben tratamiento intensivo con insulina; por esta razón, al parecer las crisis repetidas de hipoglucemia harían surgir al final la falta de percepción de tal deficiencia de glucosa. Si durante algún tiempo aumenta la glucemia, los síntomas de alerta aparecerían de nuevo a un nivel de glucosa plasmática más alto que el que correspondería a las anomalías de la esfera psíquica y el coma. No se ha explicado la causa de que la hipoglucemia duradera provoque la pérdida de los síntomas "de alerta" o premonitorios.

En las enfermedades hepáticas, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, pero es pequeña la cifra de glucemia con el sujeto en ayuno (fig. 21-18). En la **hipoglucemia funcional**, el aumento de la glucosa plasmática es normal después de que el paciente recibe una dosis de prueba de glucosa, pero la disminución ulterior es muy grande, al grado de llegar a valores hipoglucémicos con aparición de síntomas 3 a 4 h después de las comidas; este perfil a veces se observa en personas que más tarde terminan por mostrar diabetes. Es importante diferenciar a los individuos con el síndrome anterior, de los pacientes más numerosos con un cuadro similar por problemas psicológicos o de otro tipo, que no tienen hipoglucemia cuando se les extrae sangre durante un episodio sintomático.

Se ha planteado la posibilidad de que la "disminución excesiva" de la glucosa plasmática depende de la secreción de insulina, estimulada por impulsos del nervio neumogástrico derecho, pero los agentes de bloqueo colinérgico no corrigen de manera sistemática tal anomalía. En algunos pacientes tirotóxicos y en otros a quienes se ha extirpado el estómago o se les ha sometido a operaciones que aceleran el paso de alimentos a los intestinos, la absorción de glucosa es anormalmente rápida. El nivel de glucosa plasmática aumenta hasta un "máximo" alto temprano, pero después disminuye rápidamente hasta llegar a concentraciones hipoglucémicas, porque la onda de hiperglucemia desencadena un incremento supranormal de la secreción de insulina. Los síntomas aparecen de modo característico 1 a 2 h después de la ingestión de comida.

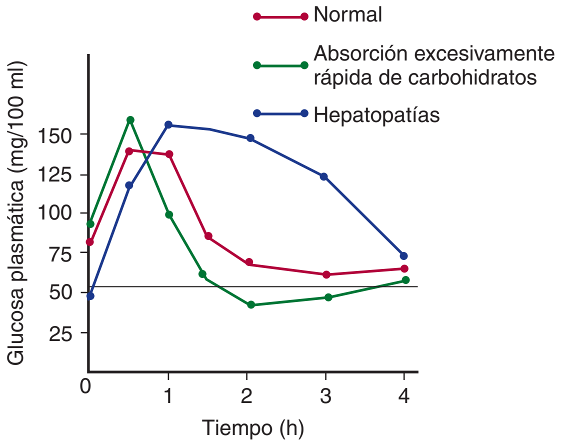


FIGURA 21-18 **Curvas típicas de tolerancia a la glucosa después de una carga ingerida del carbohidrato, en casos de hepatopatías y en situaciones con absorción excesivamente rápida de glucosa en el intestino.** La línea horizontal es el nivel aproximado de glucosa plasmática en que pueden aparecer síntomas de hipoglucemia.

RECUADRO CLÍNICO 21-4

Macrosomía y deficiencia de transportador de glucosa 1

Al nacer, los hijos de diabéticas suelen tener gran peso neonatal y grandes órganos (**macrosomía**), cuadro clínico causado por el exceso de insulina circulante en el feto, lo cual a su vez depende en parte de la estimulación del páncreas fetal por la glucosa y los aminoácidos que le llegan por la sangre de la madre. La insulina libre en la sangre de la embarazada es destruida por proteasas en la placenta, pero queda protegida la que está fijada a anticuerpos, la cual corresponde a la que llega al feto. Como consecuencia, la macrosomía del producto también se observa en hijos de mujeres que terminan por generar anticuerpos contra tipos de insulina animal y que, durante el embarazo, la siguen recibiendo.

Los lactantes con **deficiencia de transportador de glucosa 1** muestran defectos en el transporte de glucosa por la barrera hematoencefálica; también en ellos disminuye el valor de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia) en presencia de una cifra normal de dicho carhobidrato en plasma, crisis convulsivas y retraso del desarrollo.

DIABETES MELLITUS

La incidencia de este padecimiento en la población humana ha alcanzado proporciones epidémicas a escala mundial y aumenta con rápido ritmo. En el año 2000, se calculó que había 150 millones de diabéticos en el mundo y que tal cifra aumentaría a 221 millones para el año 2010. De los diabéticos actuales, 90% tiene el tipo 2 de la enfermedad y por ello gran parte del incremento de su frecuencia corresponderá a ese tipo, situación que tiene su equivalente en el incremento de la incidencia de obesidad.

La diabetes a veces es complicada por acidosis y coma, y la que ha subsistido por largo tiempo puede mostrar complicaciones adicionales; éstas incluyen episodios microvascular, macrovascular y neuropático. El primer tipo de anomalías comprende las cicatrices proliferativas de la retina (**retinopatía diabética**), las cuales culminan en ceguera, y afección de riñones (**nefropatía diabética**) cuya fase final es la insuficiencia renal. El segundo tipo de alteraciones proviene de la ateroesclerosis acelerada, la cual es consecuencia del incremento del valor plasmático de las lipoproteínas de baja densidad. El resultado es mayor incidencia de apoplejías e infarto de miocardio. Las anomalías neuropáticas (**neuropatía diabética**) afectan el sistema nervioso autónomo y los nervios periféricos. La neuropatía, sumada a la insuficiencia circulatoria ateroesclerótica de las extremidades y menor resistencia a las infecciones, puede culminar en úlceras crónicas y gangrena, particularmente en los pies.

La causa definitiva de las complicaciones microvasculares y neuropáticas es la hiperglucemia crónica y su incidencia disminuye con el control estricto de la diabetes. La hiperglucemia intracelular activa la enzima aldosa reductasa; ello intensifica la formación de sorbitol en las células, lo cual a su vez disminuye dentro de ellas la concentración de ATPasa de sodio y potasio. Además, la glucosa intracelular puede ser transformada en los llamados productos Amadori, los cuales a su vez pueden formar **productos finales de glucosilación avanzada** (**AGE**), con proteínas de matriz con enlaces cruzados, compuestos que dañan los vasos sanguíneos. Dichos productos interfieren en las respuestas de los leucocitos a la infección.

TIPOS DE DIABETES

La causa de la diabetes clínica es siempre una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos, aunque el déficit puede ser relativo. Una de las modalidades frecuentes, la **diabetes mellitus insulinodependiente** (**IDDM**), o de **tipo 1**, depende de la deficiencia de la hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; las células A, B y F se hallan intactas. La segunda presentación, la **diabetes mellitus insulinoindependiente** (**NIDDM**), o de **tipo 2**, se caracteriza por resistencia a la insulina. Además, algunos casos de diabetes son producidos por otras enfermedades o situaciones, como la pancreatitis crónica, la pancreatectomía total, el síndrome de Cushing (cap. 22) y la acromegalia (cap. 24); los casos comentados comprenden 5% del total de pacientes y a veces se les clasifica como portadores de **diabetes secundaria**.

La diabetes tipo 1 suele aparecer antes de los 40 años de vida y por ello se le ha llamado **diabetes juvenil**. Las personas que padecen dicha enfermedad no son obesas y muestran alta incidencia de cetosis y acidosis. En el plasma, se detectan anticuerpos contra células B, y los criterios actuales es que la diabetes de ese tipo es predominantemente una enfermedad mediada por linfocitos T. También se identifica una susceptibilidad genética definida. Si un gemelo de un par idéntico termina por manifestar la enfermedad, existe una en tres posibilidades que también la tendrá el otro gemelo. En otras palabras, el **índice de concordancia** es de 33%, aproximadamente. La principal alteración genética se ubica en el complejo de histocompatibilidad mayor en el cromosoma 6, de tal modo que las personas con algunos tipos de antígenos de histocompatibilidad (cap. 3) tienen una propensión mucho mayor a presentar la enfermedad. Asimismo, participan otros genes.

La inmunosupresión con fármacos como la ciclosporina alivia la diabetes tipo 1 si se suministra al inicio de la enfermedad, antes de la desaparición de todas las células B. Se ha intentado tratar la diabetes de ese tipo por medio de trasplante de tejido pancreático o de células insulares aisladas, pero los resultados hasta la fecha han sido insatisfactorios, en gran medida porque las células B se lesionan fácilmente y es difícil trasplantar un número suficiente de ellas para normalizar las respuestas glucémicas.

Como se mencionó, el tipo 2 es el más común de los tipos de diabetes y por lo regular se acompaña de obesidad. Suele aparecer después de los 40 años y no depende de la pérdida total de la habilidad para secretar insulina. Su comienzo es insidioso, rara vez ocasiona cetosis y otras de sus características comprenden normalidad de la morfología de células B y en éstas no se agota del todo el contenido de insulina. El componente genético de la diabetes tipo 2 suele ser más intenso que en la de tipo 1; en gemelos idénticos, el índice de concordancia es mayor y, en varios estudios, se acerca a 100%.

En algunos pacientes, la diabetes tipo 2 proviene de alteraciones en los genes identificados y se han descrito más de 60 de ellos; comprenden defectos de la glucocinasa (en promedio 1% de los casos), de la propia molécula de insulina (casi 0.5% de los casos), del receptor de insulina (en promedio, 1% de los casos), del transportador de glucosa 4 (1% de los casos, aproximadamente) o del sustrato del receptor insulínico 1 (15% de los casos, en promedio). En la diabetes de la madurez que afecta a sujetos jóvenes (MODY), la cual abarca en promedio 1% de los casos de la diabetes tipo 2, se han descrito en seis genes distintos mutaciones con pérdida de función. De ese grupo, cinco genes codifican los factores de transcripción que afectan la producción de enzimas que intervienen en el metabolismo de la glucosa. El sexto es el gen de la glucocinasa (fig. 21-13), enzima que controla la fosforilación de la glucosa y, como consecuencia, su metabolismo en las células B. Sin embargo, la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 tiene un origen poligénico casi siempre, y se desconocen los genes reales afectados.

OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES TIPO 2

La incidencia de la obesidad va en aumento y ello depende de la regulación de la ingestión de alimentos, el equilibrio (balance) energético y la nutrición global. Se incluye en este capítulo por la relación especial que guarda con los trastornos del metabolismo de carbohidratos y con la diabetes. Conforme la persona aumenta de peso, también se intensifica la resistencia a la insulina, es decir, disminuye la propiedad de esa hormona para depositar glucosa en la grasa y los músculos, y anular la liberación de dicho carbohidrato por parte del hígado. La reducción de peso aminora la resistencia a la insulina. Con la obesidad aparecen hiperinsulinemia, dislipidemia (se caracteriza por cifras altas de triglicéridos circulantes y valores bajos de lipoproteína de alta densidad [HDL] y el desarrollo acelerado de ateroesclerosis). La combinación anterior de manifestaciones ha sido llamada comúnmente **síndrome metabólico** o **síndrome X**. Algunos de los pacientes con este síndrome son prediabéticos, en tanto otros tienen el tipo 2 de la enfermedad. No se ha comprobado, pero es lógico suponer, que la hiperinsulinemia es una respuesta compensadora de la mayor resistencia a la insulina y que aparece diabetes evidente en quienes muestran menores reservas de células B.

Las observaciones anteriores y otros datos sugieren netamente que la grasa genera una señal o varias señales químicas que actúan en los músculos y el hígado para intensificar la resistencia a la insulina; datos de tal situación incluyen la observación reciente de que cuando se "anulan genéticamente" de manera selectiva los transportadores de glucosa en el tejido adiposo, disminuye de manera conjunta el transporte de dicho carbohidrato en el músculo *in vivo*, pero cuando se estudian los músculos de dichos animales *in vitro*, el transporte en cuestión es normal.

Un factor posible de "señalización" es la cantidad circulante de ácidos grasos libres, la cual aumenta en muchos estados de resistencia a la insulina. Otras posibilidades serían los péptidos y las proteínas secretadas por los adipocitos. Se sabe que los depósitos de grasa blanca no son cúmulos inertes, sino tejidos endocrinos que secretan leptina y otras hormonas que modifican el metabolismo de las grasas. Las más estudiadas de estas **adipocinas** se incluyen en el cuadro 21-9. Algunas de las adipocinas disminuyen la resistencia a la insulina en vez de aumentarla. Por

CUADRO 21-9 Proporciones molares de insulina/glucagon (I/G) en sangre en diversas situaciones

Cuadro clínico o situación	Almacenamiento (S) o producción (P)^a de glucosa en hígado	I/G
Disponibilidad de la glucosa		
Comida con abundantes carbohidratos	4+ (S)	70
Glucosa intravenosa	2+ (S)	25
Comida frugal	1+ (S)	7
Necesidad de glucosa		
Ayuno nocturno	1+ (P)	2.3
Dieta con pocos carbohidratos	2+ (P)	1.8
Inanición	4+ (P)	0.4

[a] 1 + a 4+ denota magnitud relativa.

Por cortesía de RH Unger.

ejemplo, la leptina y la adiponectina reducen dicha resistencia, en tanto la resistina la intensifica. Para complicar todavía más la situación, hay notable resistencia a la insulina en la inusual metabolicopatía llamada **lipodistrofia congénita**, en la cual no se forman depósitos de grasa; dicha resistencia disminuye por acción de la leptina y la adiponectina. Por último, se ha señalado que la "anulación génica" de segundos mensajeros intracelulares intensifica la resistencia a la insulina. Sería difícil armar las piezas para obtener una explicación de la relación de la obesidad con la tolerancia a la insulina, pero el tema es importante a todas luces, y en él se realizan investigaciones intensivas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El páncreas secreta cuatro polipéptidos con actividad hormonal: insulina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático.
- La insulina intensifica la penetración de glucosa en las células. En células musculares de fibra estriada, aquélla incrementa el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas celulares. En hígado, induce la acción de la glucocinasa, la cual incrementa la fosforilación de la glucosa y así facilita la penetración de ella a la célula.
- La insulina permite la entrada de potasio en las células y, como resultado, disminuye la concentración extracelular de dicho ion; la hormona también incrementa la actividad de la ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares y, por ello, una cantidad mayor de potasio es introducida por bombeo en el interior de la célula. Suele surgir hipopotasiemia cuando los individuos con acidosis diabética son tratados con insulina.
- En muchas células del organismo, se identifican receptores de insulina que poseen dos subunidades, α y β. La fijación de la hormona a sus receptores desencadena una vía de señales, en la cual intervienen la autofosforilación de las subunidades β en residuos tirosínicos; esto activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilación de otras, principalmente la serina y la treonina.
- El conjunto de alteraciones causadas por la deficiencia de insulina recibe el nombre de diabetes mellitus. La enfermedad de tipo 1 proviene de la deficiencia de insulina originada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; la de tipo 2 se caracteriza por la disregulación de la liberación de la hormona por parte de dichas células, junto con resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como el músculo de fibra estriada, el cerebro y el hígado.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Del par de estructuras o sustancias: ¿cuál de ellas es *incorrecta?*
   A) células B: insulina
   B) células D: somatostatina
   C) células A: glucagon
   D) células exocrinas del páncreas: quimotripsinógeno
   E) células F: gastrina
2. De los pares de planteamientos siguientes: ¿cuál es *incorrecto?*
   A) adrenalina: intensificación de la glucogenólisis en músculo de fibra estriada
   B) insulina: incremento de la síntesis de proteínas
   C) glucagon: aumento de la gluconeogénesis
   D) progesterona: incremento del valor de la glucosa plasmática
   E) hormona del crecimiento: aumento de la concentración de glucosa plasmática
3. De las reacciones mencionadas: ¿cuál sería la que tiene menos posibilidades de aparecer 14 días después de inyectar a una rata con un fármaco que destruye todas sus células B del páncreas?
   A) incremento en la concentración plasmática de hidrogeniones (H^+)
   B) aumento en la concentración de glucagon plasmático
   C) disminución de la concentración plasmática de HCO_3^+
   D) reducción en la concentración plasmática de aminoácidos
   E) aumento de la osmolalidad plasmática
4. Cuando la concentración plasmática de glucosa disminuye mucho, actúan hormonas diversas para contrarrestar la hipoglucemia. Después de aplicar por vía intravenosa una gran dosis de insulina, la normalización de la hipoglucemia se retrasa en caso de
   A) insuficiencia de médula suprarrenal
   B) deficiencia de glucagon
   C) combinación de los dos trastornos anteriores
   D) tirotoxicosis
   E) acromegalia
5. La insulina intensifica la entrada de glucosa en
   A) todos los tejidos
   B) células de los túbulos renales
   C) la mucosa del intestino delgado
   D) casi todas las neuronas de la corteza cerebral
   E) músculo de fibra estriada
6. El glucagon intensifica la glucogenólisis en hepatocitos, pero la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) no tiene esa acción porque
   A) el cortisol incrementa la concentración de glucosa plasmática
   B) los hepatocitos poseen una adenilil ciclasa distinta de la de las células corticosuprarrenales
   C) la hormona adrenocorticotrópica no penetra al núcleo de los hepatocitos
   D) las membranas de los hepatocitos contienen receptores distintos de los que poseen las células corticosuprarrenales

E) los hepatocitos poseen una proteína que inhibe la acción de la hormona adrenocorticotrópica

7. La comida con abundantes proteínas que contienen los aminoácidos que estimulan la secreción de insulina, pero pocos carbohidratos, no ocasiona hipoglucemia porque
    - A) la comida origina un incremento compensador en la secreción de tiroxina
    - B) el cortisol en la circulación impide que la glucosa penetre a los músculos
    - C) la comida también estimula la secreción de glucagon
    - D) los aminoácidos de los alimentos son transformados rápidamente en glucosa
    - E) la insulina no se fija en sus receptores si se eleva la concentración de aminoácidos en plasma

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Bannerjee RK, et al: Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science 2004;303:1195.

Gehlert DR: Multiple receptors for the pancreatic polypeptide (PPfold) family: Physiological implications. Proc Soc Exper Biol Med 1998;218:7.

Harmel AP, Mothur R: *Davidson's Diabetes Mellitus*, 5th ed. Elsvier, 2004.

Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1749.

Kulkarni RN, Kahn CR: HNFs-linking the liver and pancreatic islets in diabetes. Science 2004;303:1311.

Larsen PR, et al (editors): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Saunders, 2003.

Lechner D, Habner JF: Stem cells for the treatment of diabetes mellitus. Endocrinology Rounds 2003;2:issue 2.

LeRoith D: Insulin-like growth factors. N Engl J Med 1997;336:633.

Meigs JB, Avruch J: The metabolic syndrome. Endocrinology Rounds 2003;2:issue 5.

Sealey RJ (basic research), Rolls BJ (clinical research), Hensrud DD (clinical practice): Three perspectives on obesity. Endocrine News 2004;29:7.

CAPÍTULO

22

Médula y corteza suprarrenales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Señalar las tres catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal y resumir su biosíntesis, metabolismo y funciones.
- Mencionar los estímulos que intensifican la secreción por la médula suprarrenal.
- Diferenciar entre los esteroides C_{18}, C_{19} y C_{21} y aportar ejemplos de cada uno.
- Definir las fases que intervienen en la biosíntesis de esteroides en la corteza suprarrenal.
- Mencionar las proteínas plasmáticas que se fijan a los corticoesteroides suprarrenales y exponer sus funciones fisiológicas.
- Mencionar el sitio principal de metabolismo de las hormonas corticosuprarrenales y los metabolitos importantes producidos por los glucocorticoides, los andrógenos suprarrenales y la aldosterona.
- Describir los mecanismos por los cuales los glucocorticoides y la aldosterona originan cambios en la función celular.
- Enumerar y describir someramente los efectos fisiológicos y farmacológicos de los glucocorticoides.
- Diferenciar los efectos fisiológicos y patológicos de los andrógenos suprarrenales.
- Describir los mecanismos que regulan la secreción de glucocorticoides y hormonas sexuales suprarrenales.
- Enumerar las acciones de la aldosterona y describir los mecanismos que regulan su secreción.
- Describir las características principales de las enfermedades causadas por exceso o deficiencia de cada una de las hormonas de la glándula suprarrenal.

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal en realidad está compuesta por dos órganos endocrinos, uno alrededor del otro. Las secreciones principales del órgano interno, el cual corresponde a la **médula suprarrenal** (fig. 22-1), son las catecolaminas **adrenalina** (epinefrina), **noradrenalina** (norepinefrina) y **dopamina**; la **corteza suprarrenal**, colocada por fuera de la médula, secreta hormonas esteroides.

La médula suprarrenal en realidad es un ganglio simpático en el cual las neuronas posganglionares perdieron sus axones y se transformaron en células secretoras. Las células generan secreciones cuando son estimuladas por las fibras nerviosas preganglionares que llegan a la glándula en los nervios esplácnicos. Las hormonas de la médula suprarrenal tienen como acción principal preparar al organismo para situaciones de gran urgencia, es decir, las respuestas de "lucha o huida".

La corteza suprarrenal secreta **glucocorticoides**, los cuales son esteroides con efectos muy amplios en el metabolismo de carbohidratos y proteínas; un **mineralocorticoide**, es esencial para la conservación del equilibrio de sodio y el volumen de líquido extracelular (ECF), y las **hormonas sexuales** que actúan en la función reproductora. De las hormonas mencionadas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides son necesarios para la vida. La secreción corticosuprarrenal es controlada de modo primordial por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), producida por la adenohipófisis, pero la secreción del mineralocorticoide también está sujeta a control independiente, por factores circulantes; de ellos, el más importante es la **angiotensina II**, péptido formado en la corriente sanguínea por la acción de la **renina**.

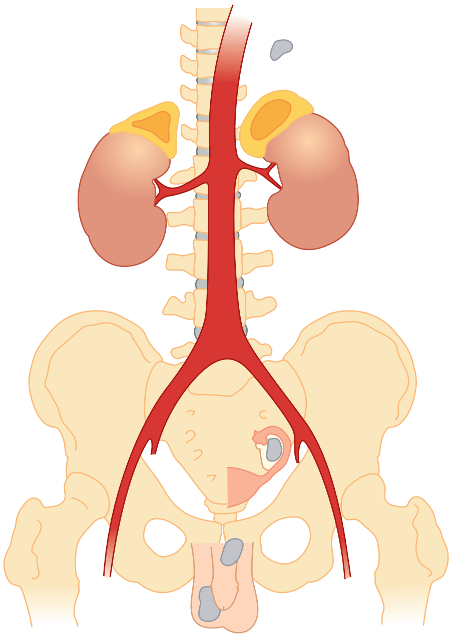


FIGURA 22-1 Glándulas suprarrenales del ser humano. Se muestra el tejido corticosuprarrenal en amarillo, la médula en naranja. Las suprarrenales están situadas en el polo superior de cada riñón; también se indican los sitios extrasuprarrenales (gris) donde se detecta a veces tejido cortical y medular. (Con autorización de Williams RH: *Textbook of Endocrinology,* 4th ed. Williams RH (editor): Saunders, 1968.)

MORFOLOGÍA DE LAS SUPRARRENALES

La médula suprarrenal, la cual comprende 28% de la masa de la glándula, está compuesta de cordones entrelazados de células con gránulos en su interior, densamente inervadas, dispuestas a lo largo de los senos venosos. Con base en su morfología, es posible diferenciar dos tipos: una célula secretora de adrenalina que posee gránulos de mayor tamaño y menos densos, y otra secretora de noradrenalina que tiene gránulos de menor tamaño, muy densos y que no llenan las vesículas en las cuales están contenidas.

En seres humanos, 90% de las células secreta adrenalina y, 10%, noradrenalina. Se desconoce el tipo de célula que libera dopamina. Cerca de los ganglios simpáticos torácicos y abdominales se identifican **paraganglios**, grupos pequeños de células similares a los de la médula suprarrenal (fig. 22-1).

En mamíferos adultos, la corteza suprarrenal está dividida en tres zonas (fig. 22-2). La más externa es la **zona glomerular**, compuesta por células arracimadas, las cuales se continúan con las columnas celulares que forman la **zona fascicular**. Las columnas mencionadas están separadas por senos venosos. La porción interna de la zona fascicular se fusiona con la **zona reticulada**; en ésta, las columnas se entremezclan a manera de retículo o red. La zona glomerular comprende 15% de la masa de la suprarrenal; la fascicular, 50%, y la reticulada, 7%. Las células corticosuprarrenales contienen lípido en abundancia, en particular en la porción externa de la zona fascicular. Las tres zonas corticales secretan **corticoesterona**, pero el mecanismo enzimático activo de la biosíntesis de la aldosterona es propio de la zona glomerular solamente, en tanto en las dos zonas internas se localizan los mecanismos enzimáticos para la síntesis de cortisol y hormonas sexuales. Además, en las dos zonas internas mencionadas, se observa subespecialización: la zona fascicular secreta sobre todo glucocorticoides y, la reticulada, hormonas sexuales de manera predominante.

La sangre arterial llega a las suprarrenales de muchas ramas finas de las arterias frénicas y renales, así como de la aorta. La sangre proveniente de un plexo en la cápsula, transcurre por la corteza hasta los sinusoides de la médula suprarrenal; esta última recibe sangre de unas cuantas arteriolas que le llegan de modo directo desde la cápsula. En muchas especies, incluidos los seres humanos, la sangre proveniente de la médula desemboca en una vena suprarenal central. La corriente sanguínea de las suprarrenales es grande, igual a lo observado en casi todas las glándulas endocrinas.

En la vida fetal, las suprarrenales del ser humano son grandes y están bajo el control de la hipófisis, pero las tres zonas de la corteza permanente comprenden únicamente 20% de la glándula. El 80% restante lo compone la gran **corteza suprarrenal del feto**; dicha corteza, hacia la fecha del nacimiento, muestra degeneración rápida. Una función principal de la suprarrenal fetal es la síntesis y la secreción de conjugados de sulfato y andrógenos, los cuales son transformados en la placenta en estrógenos (cap. 25). En los animales de laboratorio, no existe estructura alguna similar a la suprarrenal del feto humano.

Una función importante de la zona glomerular, además de la síntesis de aldosterona, es la formación de nuevas células corticales. La médula de la glándula no se regenera, pero cuando se extirpan las dos zonas internas de la corteza, se regeneran las zonas fascicular y reticulada nuevas a partir de células glomerulares adosadas a la cápsula. Los pequeños restos capsulares “regeneran” grandes segmentos de tejido corticosuprarrenal. Inmediatamente después de la hipofisectomía, las zonas fascicular y reticulada comienzan a atrofiarse, en tanto no se modifica la glomerular, porque en ella actúa la angiotensina II. La propiedad de secretar aldosterona y conservar sodio es normal durante un tiempo después de la hipofisectomía, pero en el hipopituitarismo de larga evolución, puede surgir deficiencia de aldosterona, al parecer por ausencia de un factor hipofisario que conserva la reactividad de la zona glomerular. Las inyecciones de hormona adrenocorticotrópica y los estímulos que activan la secreción endógena de esta hormona originan hipertrofia de las zonas fascicular y reticulada, pero en realidad disminuyen el volumen de la zona glomerular, en vez de aumentarlo.

Las células de la corteza suprarrenal contienen grandes cantidades de retículo endoplásmico liso, que interviene en la esteroidogénesis. Otras fases de la biosíntesis de esteroides ocurren en la mitocondria. La estructura de las células esteroidógenas es muy semejante en todo el cuerpo. Las características típicas de ellas se incluyen en la figura 22-3.

MÉDULA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS HORMONAS MEDULARES

CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal secreta noradrenalina, adrenalina y dopamina. Los gatos y otras especies generan más bien noradrenalina, pero en perros y seres humanos, gran parte de la producción de catecolaminas en la vena suprarrenal corresponde a la adrenalina. La noradrenalina también llega a la circulación desde terminaciones nerviosas noradrenérgicas.

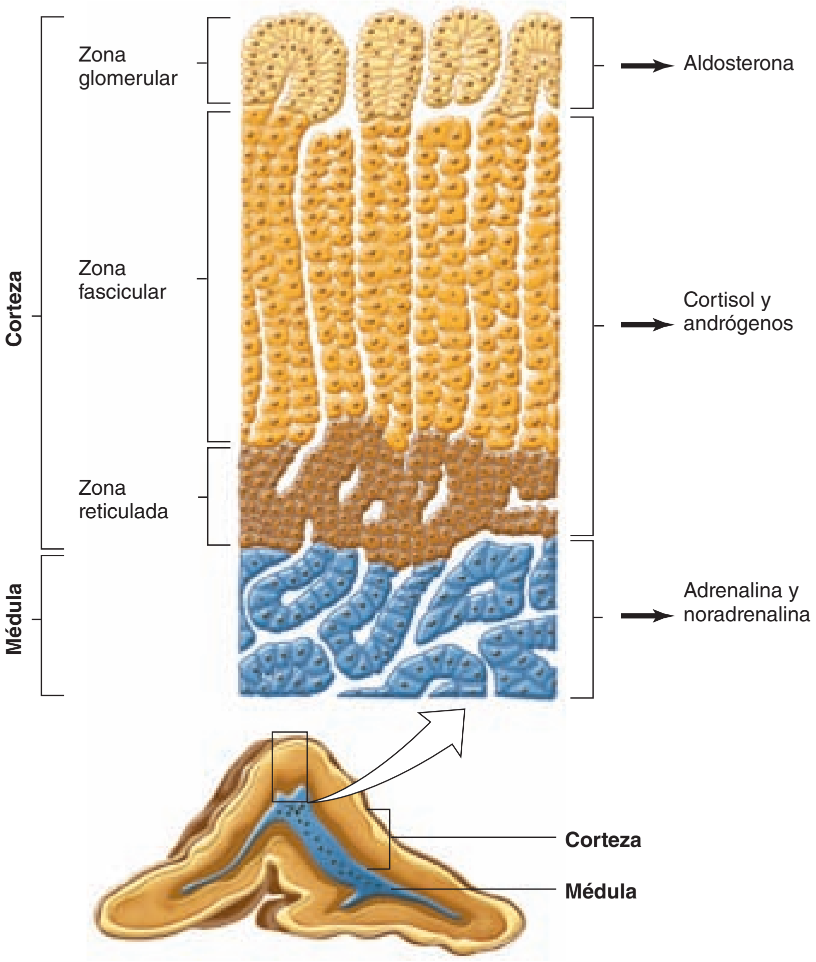


FIGURA 22-2 Corte por la glándula suprarrenal, en el cual se observan la médula y las zonas de la corteza y las hormonas que secretan. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

En el capítulo 7, se exponen las estructuras de la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina y las vías de su biosíntesis y metabolismo. La primera hormona se forma por hidroxilación y descarboxilación de la tirosina y la segunda por metilación de la primera (noradrenalina). La feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), la enzima que cataliza la formación de adrenalina a partir de la noradrenalina, se halla en cantidades importantes únicamente en el cerebro y la médula suprarrenal. La actividad de tal enzima, presente en esta última estructura, es inducida por los glucocorticoides. Se necesitan cantidades relativamente grandes de estos últimos, pero la concentración de dichos compuestos es grande en la sangre que drena de la corteza a la médula. Después de hipofisectomía, la concentración de glucocorticoides en esa sangre disminuye y también lo hace la síntesis de adrenalina. Además, al parecer los glucocorticoides son necesarios para el desarrollo normal de la médula suprarrenal; en la deficiencia de hidroxilasa 21β, la secreción de glucocorticoides disminuye durante la vida fetal, y la médula suprarrenal muestra displasia; si la deficiencia mencionada no es corregida, son bajos los valores de catecolaminas circulantes luego del nacimiento.

En plasma, casi 95% de la dopamina y 70% de la noradrenalina y la adrenalina están conjugados con sulfato; los productos resultantes son inactivos y no se ha identificado su función. En seres humanos en decúbito, la concentración plasmática normal de la noradrenalina libre se acerca a 300 pg/ml (1.8 nmol/L). En el sujeto de pie, dicho valor aumenta 50 a 100% (fig. 22-4). Después de extirpar las suprarrenales, casi nunca cambian las cifras de noradrenalina plasmática, pero se reducen casi a cero los de adrenalina libre, los cuales en circunstancias normales son de 30 pg/ml (0.16 nmol/L), aproximadamente. La adrenalina presente en tejidos diferentes de la médula suprarrenal y el cerebro, en su mayor parte ha sido absorbida de la corriente sanguínea y no sintetizada *in situ*. Como aspecto interesante, en la sangre reaparecen las concentraciones pequeñas de adrenalina después de algún tiempo de practicada la adrenalectomía bilateral, y dichas cifras son reguladas de manera semejante a como ocurre con la hormona secretada por la médula suprarrenal. Tales cantidades quizá provengan de células como las adrenérgicas cardiacas intrínsecas (ICA) (cap. 17), pero se desconoce su origen exacto.

El valor plasmático de dopamina libre es cercano a 35 pg/ml (0.23 nmol/L) y en la orina se detectan cantidades apreciables de dicha sustancia. La mitad de la dopamina plasmática proviene de la médula suprarrenal, en tanto la otra mitad quizá la produzcan los ganglios simpáticos u otros componentes del sistema nervioso autónomo.

Las catecolaminas tienen una semivida de 2 min, aproximadamente, en la circulación. Casi todas ellas son metoxiladas y luego oxidadas hasta la forma de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanillilmandélico) (VMA) (cap. 7). Cincuenta por ciento, aproximadamente, de las catecolaminas secretadas, aparece en la orina en la forma de metanefrina y normetanefrina libres o conjugadas, y 35% en la forma de ácido vanillilmandélico. Sólo se excretan cantidades pequeñas de noradrenalina y adrenalina libres. En seres humanos normales, se excretan al día, en promedio, 30 μg de noradrenalina, 6 μg de adrenalina y 700 μg de dicho ácido.

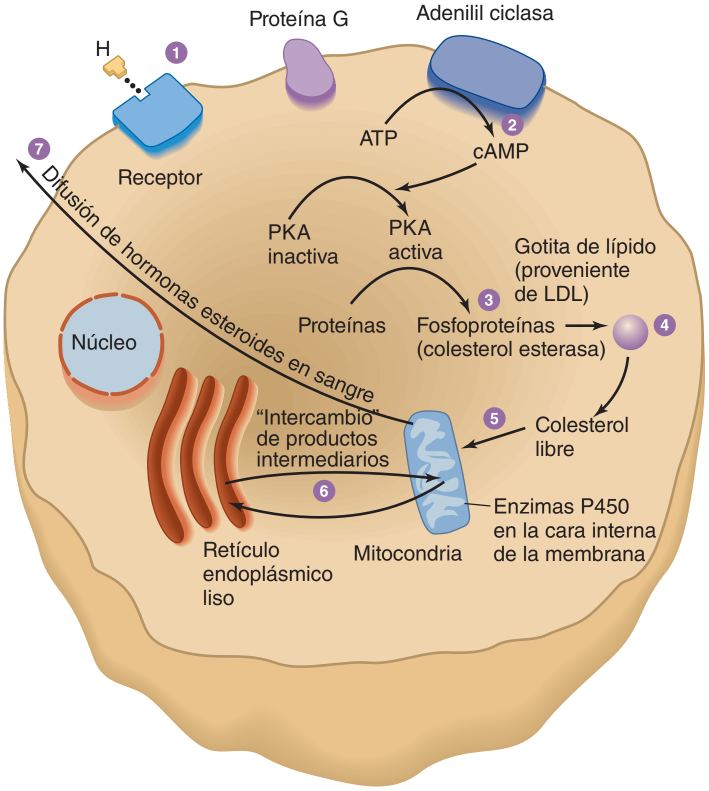

H
①
Proteína G
Adenilil ciclasa
ATP
②
cAMP
⑦
Receptor
Difusión de hormonas esteroides en sangre
PKA inactiva
PKA activa
Gotita de lípido (proveniente de LDL)
③
Proteínas
Fosfoproteínas (colesterol esterasa)
④
Núcleo
⑤
Colesterol libre
"Intercambio" de productos intermediarios
⑥
Enzimas P450 en la cara interna de la membrana
Retículo endoplásmico liso
Mitocondria

FIGURA 22-3 **Esquema de las estructuras de células esteroidógenas y las vías intracelulares de la síntesis de esteroides.** PKA, proteincinasa A; LDL, lipoproteína de baja densidad; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

OTRAS SUSTANCIAS SECRETADAS POR LA MÉDULA SUPRARRENAL

En la médula mencionada, la noradrenalina y la adrenalina son almacenadas en gránulos con trifosfato de adenosina (ATP) y ellos también contienen cromogranina A (cap. 7). La secreción es iniciada por la acetilcolina liberada de las neuronas preganglionares que inervan las células secretoras. Dicha catecolamina activa los conductos catiónicos y permite que el calcio penetre en las células desde el líquido extracelular (ECF) y active la exocitosis de los gránulos. Por medio de ese mecanismo son liberados juntos en la sangre, catecolaminas, trifosfato de adenosina y proteínas de los gránulos.

Las células que contienen adrenalina en la médula suprarrenal también poseen y secretan péptidos opioides (cap. 7). Su molécula precursora es la preproencefalina. Gran parte de la metencefalina circulante se origina en la médula suprarrenal. Los péptidos opioides circulantes no cruzan la barrera hematoencefálica.

La adrenomedulina, un polipéptido vasopresor presente en la médula suprarrenal, se describe en el capítulo 33.

EFECTOS DE LA ADRENALINA Y LA NORADRENALINA

Las dos catecolaminas mencionadas, además de simular los efectos de la descarga de nervios noradrenérgicos, actúan en el metabolismo con efectos que incluyen glucogenólisis en hígado y músculo de fibra estriada, movilización de ácidos grasos libres (FFA); incremento del valor de lactato plasmático y estimulación del metabolismo.

Los efectos de ambas catecolaminas son desencadenados por acciones en dos clases de receptores que son los adrenérgicos α-β. Los primeros se subdividen en dos grupos, α_1, α_2 y los segundos, en β_1, β_2 y β_3, como se señaló en el capítulo 4. Se han identificado tres subtipos de los receptores α_1 y un número igual de subtipos de los receptores α_2 (cuadro 7-2).

La noradrenalina y la adrenalina intensifican la fuerza y la velocidad de contracción del corazón aislado, y dichas respuestas son mediadas por los receptores β_1. Las dos catecolaminas también incrementan la excitabilidad del miocardio y originan extrasístoles y, a veces, arritmias más graves. La noradrenalina produce vasoconstricción de casi todos los órganos (tal vez de todos) al actuar en los receptores α_1, pero la adrenalina dilata los vasos en el músculo de fibra estriada y en el hígado, por medio de los receptores β_2; tal situación suele "rebasar" la vasoconstricción producida en otras zonas por la adrenalina y, de ese modo, disminuye la resistencia periférica total. Cuando se infunde noradrenalina en venoclisis lenta a animales o seres humanos normales, aumentan las presiones sistólica y diastólica. La **hipertensión** estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos y da lugar a bradicardia refleja que supera el efecto cardioacelerador directo de la noradrenalina. Como consecuencia, disminuye el gasto cardiaco por minuto. La adrenalina ensancha la presión diferencial, pero dado que la estimulación de barorreceptores no basta para "aminorar" el efecto directo de la hormona en el corazón, se acelera el latido y aumenta el gasto cardiaco. Los cambios mencionados se resumen en la figura 22-5.

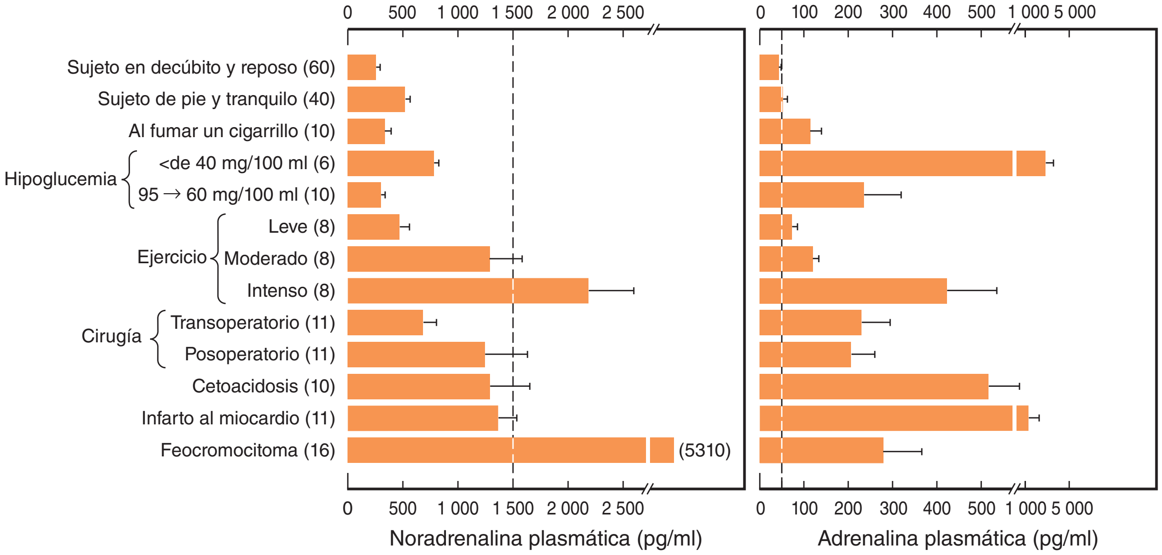


FIGURA 22-4 **Concentraciones de noradrenalina y adrenalina en sangre venosa de seres humanos en diversos estados fisiológicos y patológicos.** Las escalas horizontales son diferentes. Los números a la izquierda dentro de paréntesis son los de sujetos estudiados. En cada caso, la línea vertical de guiones identifica la concentración plasmática "límite" en que se observan cambios fisiológicos detectables. (Modificada con autorización de Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. N Engl J Med 1980;303;436.)

Las dos catecolaminas mencionadas agudizan el estado de alerta (cap. 15). Ambas tienen igual potencia en este sentido, si bien en seres humanos la adrenalina suele desencadenar ansiedad y miedo más intensos.

Las catecolaminas llevan a cabo acciones diferentes que modifican la glucosa sanguínea; la adrenalina y la noradrenalina causan glucogenólisis, y dicho efecto lo logran a través de los receptores adrenérgicos β que incrementan el valor de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), con activación de la fosforilasa y también por intervención de receptores adrenérgicos α que elevan la cifra de calcio intracelular (cap. 7). Además, las catecolaminas incrementan la secreción de insulina y de glucagon, por medio de mecanismos adrenérgicos β e inhiben la secreción de ambas hormonas por procesos adrenérgicos α.

Asimismo, la noradrenalina y la adrenalina elevan el metabolismo, situación independiente del hígado, y generan un aumento tardío de menor magnitud, el cual es eliminado por hepatectomía y que coincide con el incremento en la concentración de lactato en sangre. El aumento inicial del metabolismo tal vez prevenga la vasoconstricción cutánea que aminora la pérdida calórica y propicia la elevación de la temperatura corporal, una mayor actividad muscular o ambos factores. El segundo incremento quizá proviene de la oxidación del lactato en hígado. Los ratones que no pueden sintetizar noradrenalina ni adrenalina por ablación del gen de dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío pero como dato sorprendente, aumenta su metabolismo basal. Se desconoce el origen de tal incremento.

La adrenalina y la noradrenalina inyectadas hacen que inicialmente se eleve la cifra de potasio plasmático porque el hígado libera dicho ion y después hay una disminución duradera en la potasemia porque aumenta la penetración del ion en el músculo de fibra estriada, situación mediada por receptores adrenérgicos β_2. Algunos datos sugieren que el efecto anterior es antagonizado por la activación de los receptores α.

Los incrementos en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina necesarios para ocasionar los efectos mencionados, han sido estudiados por medio de infusión intravenosa de catecolaminas en seres humanos en reposo. En general, la cifra límite o umbral para la aparición de los efectos cardiovascular y metabólico de la noradrenalina es de 1 500 pg/ml, aproximadamente, es decir, unas cinco veces más la cantidad de reposo (fig. 22-4). Por otra parte, la adrenalina origina taquicardia cuando la concentración plasmática es de 50 pg/ml, en promedio, unas dos veces la cifra de reposo. El valor umbral para el incremento de la presión sistólica y la lipólisis es de casi 75 pg/ml; la que corresponde a la hiperglucemia, aumento del lactato plasmático y reducción de la presión diastólica es de 150 pg/ml, en promedio, y la que se observaría por la disminución de la secreción de insulina mediada por la α es de casi 400 pg/ml.

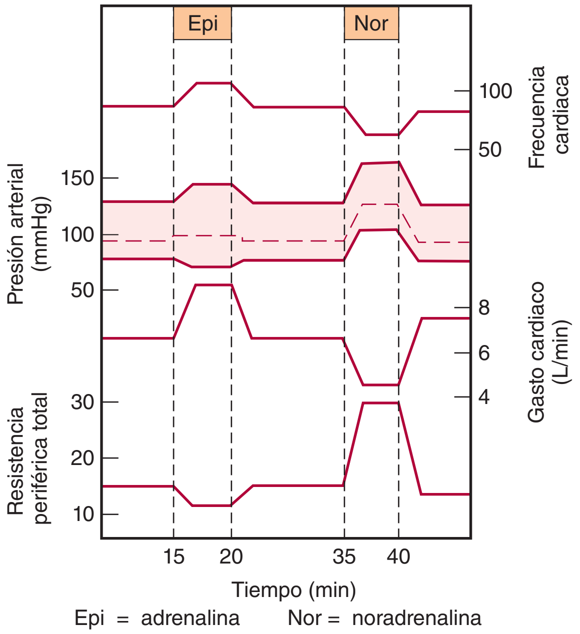


FIGURA 22-5 **Cambios circulatorios producidos en seres humanos con infusión intravenosa lenta de adrenalina y noradrenalina.**

La cifra plasmática de adrenalina suele rebasar dichos valores límite. Por otra parte, la noradrenalina plasmática rara vez excede la cifra límite o umbral para que surjan sus efectos cardiovasculares y metabólicos, y gran parte de ellos provienen de la liberación local desde neuronas simpáticas posganglionares. Muchos tumores de la médula suprarrenal (**feocromocitomas**) secretan noradrenalina, adrenalina o ambas, y ocasionan hipertensión sostenida. Sin embargo, 15% de los tumores secretores de adrenalina la liberan de manera episódica y ocasionan crisis intermitentes de palpitaciones, cefalea, glucosuria e hipertensión sistólica extrema, síntomas que también son producidos por la inyección intravenosa de una gran dosis de adrenalina.

EFECTOS DE LA DOPAMINA

Se desconoce la función de la dopamina en la circulación. Sin embargo, dicha sustancia, si es inyectada, origina vasodilatación renal, tal vez al actuar en un receptor dopaminérgico específico. También produce vasodilatación en el mesenterio. En otras zonas, ocasiona vasoconstricción, tal vez por la liberación de noradrenalina, y ejerce un efecto inotrópico positivo en el corazón al actuar en los receptores adrenérgicos β_1. El efecto neto de dosis moderadas de dopamina es el aumento de la presión sistólica, si bien la diastólica no cambia. La dopamina, a causa de las actividades mencionadas, es útil en el tratamiento de los choques traumático y cardiógeno (cap. 33). La dopamina es sintetizada en la corteza renal; causa natriuresis y genera dicho efecto por inhibición de la ATPasa de sodio y potasio de los riñones.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

CONTROL NERVIOSO

Algunos fármacos actúan de modo directo en la médula suprarenal, pero estímulos fisiológicos modifican la secreción de ella, a través de la intervención del sistema nervioso. La secreción de catecolaminas es pequeña en estado basal, pero la de adrenalina y, en menor extensión, la de noradrenalina, disminuyen todavía más, incluso durante el sueño.

El incremento de la secreción de la médula suprarrenal es parte de la descarga simpática difusa surgida en situaciones de urgencia, que Cannon llamó "la función de suma urgencia del sistema simpático suprarrenal". En el capítulo 17, se describen las maneras en que dicha descarga prepara al individuo para la lucha o la huida, y en la figura 22-4 se incluyen los incrementos de las catecolaminas plasmáticas en diversas circunstancias.

Probablemente sean importantes los efectos metabólicos de las catecolaminas circulantes, en particular en algunas situaciones. Un ejemplo de ello sería la acción termógena de tales sustancias en animales expuestos al frío, y también el efecto glucogenolítico para combatir la hipoglucemia (cap. 21).

SECRECIÓN SELECTIVA

Al aumentar la secreción de la médula suprarrenal, casi nunca se modifica la proporción de noradrenalina/adrenalina en la sangre venosa que sale de la glándula. Sin embargo, la secreción de la primera tiende a aumentar de modo selectivo en el estrés emocional al que esté acostumbrada la persona, en tanto la secreción de adrenalina se incrementa de manera selectiva en situaciones en las cuales la persona desconoce el desenlace.

CORTEZA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Las hormonas de la corteza suprarrenal son derivados del colesterol; a semejanza de este último, de los ácidos biliares de la vitamina D y de los esteroides ováricos y testiculares, contienen el **núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno** (fig. 22-6). Los esteroides gonadales y corticosuprarrenales son de tres tipos: los esteroides C_{21}, los cuales tienen una cadena lateral de dos carbonos en posición 17; los esteroides C_{19}, poseedores de un grupo ceto o hidroxilo en posición 17, y los esteroides C_{18}, los cuales, además del grupo 17-ceto o hidroxilo, no presentan un grupo metilo angular fijado a

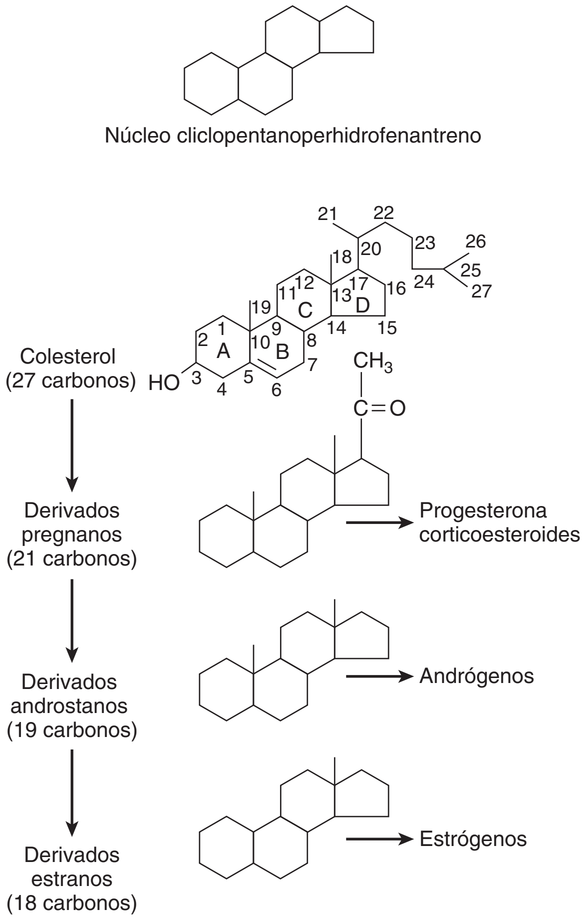

Núcleo cliclopentanoperhidrofenantreno
21
22
18
20
23
26
25
24
27
12
11
17
C
13
D
16
19
14
15
1
9
2
A
10
B
8
Colesterol (27 carbonos)
HO
3
4
5
6
7
CH3
C=O
Derivados pregnanos (21 carbonos)
Progesterona corticoesteroides
Derivados androstanos (19 carbonos)
Andrógenos
Derivados estranos (18 carbonos)
Estrógenos

FIGURA 22-6 **Estructura básica de esteroides corticosuprarrenales y gonadales.** Las letras en la fórmula del colesterol identifican sus cuatro anillos fundamentales, y los números corresponden a las posiciones de ellos en la molécula. Como se observa, los grupos metil de los ángulos (posiciones 18 y 19) suelen ser señalados simplemente por líneas continuas.

la posición 10. La corteza suprarrenal secreta de manera predominante esteroides C_{21} y C_{19}, y la mayor parte de estos últimos tiene un grupo ceto en posición 17, por lo cual han sido llamados **17-cetoesteroides**. Los esteroides C_{21}, poseedores de un grupo hidroxilo en posición 17 además de la cadena lateral, han sido denominados 17-hidroxicorticoides o 17-hidroxicorticoesteroides.

Los esteroides C_{19} muestran actividad androgénica. Los C_{21} se clasifican, con arreglo a la terminología de Selye, en mineralocorticoides o glucocorticoides. Todos los esteroides C_{21} secretados tienen actividad mineralocorticoide y glucocorticoide por igual. Entre los efectos de los **mineralocorticoides** predomina la excreción de sodio y potasio, y los de los **glucocorticoides**, en el metabolismo de la glucosa y las proteínas.

En otros textos se exponen los detalles de la nomenclatura y el isomerismo de esteroides. Sin embargo, es pertinente mencionar que Δ señala un doble enlace y que los grupos que están por arriba de cada uno de los anillos esteroides están indicados por α y una línea continua (—OH), en tanto los que se encuentran por debajo del plano, están marcados por α y una línea de guiones (- - -OH). Sobre tal base, los esteroides C_{21} secretados por las suprarrenales poseen una configuración Δ^4-3-ceto en el anillo A. En muchos de los esteroides suprarrenales naturales los grupos 17-hidroxi poseen la configuración α, en tanto los grupos 3-, 11-, y 21-, hidroxi se hallan dentro de la configuración β. La configuración 18-aldehído en la aldosterona natural comprende la forma D pues la aldosterona L es fisiológicamente inactiva (la letra D equivale a la forma dextro y la letra L a la forma levo).

ESTEROIDES SECRETADOS

Se han aislado del tejido suprarrenal innumerables esteroides, pero los únicos liberados en cantidades fisiológicamente importantes son la **aldosterona** (un mineralocorticoide), el **cortisol** y la **corticosterona** (glucocorticoides), así como los andrógenos **dehidroepiandrosterona** (**DHEA**) y **androstenediona**. Las estructuras de dichos esteroides se incluyen en las figuras 22-7 y 22-8. La **desoxicorticosterona** es un mineralocorticoide secretado normalmente casi en las mismas cantidades que la aldosterona (cuadro 22-1), pero en comparación con ésta, sólo posee, en promedio, 3% de su actividad mineralocorticoide. Por lo general, el efecto de aquélla en el metabolismo de minerales es insignificante, actividad que puede ser intensa en enfermedades en que aumenta su secreción. Muchos de los estrógenos no sintetizados en los ovarios, son producidos en la circulación a partir de la androstenediona suprarrenal. Prácticamente toda la dehidroepiandrosterona es secretada en la forma conjugada con sulfato, si bien gran parte (tal vez todos) de los demás esteroides son liberados en la forma libre no conjugada.

La magnitud de la secreción de esteroides individuales se puede conocer si se inyecta una dosis pequeñísima de un esteroide marcado con un isótopo y así se evalúa el grado en el cual el esteroide radiactivo excretado por la orina es diluido por la hormona secretada "no marcada"; dicha técnica se utiliza para cuantificar la producción de muchas hormonas (recuadro clínico 22-1).

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Desde los anfibios hasta los seres humanos, en todas las especies las principales hormonas esteroides C_{21} secretadas por el tejido corticosuprarrenal al parecer son aldosterona, cortisol y corticosterona, aunque es variable la proporción entre cortisol/corticosterona. Los pájaros, los ratones y las ratas secretan corticosterona casi exclusivamente; los perros generan, en promedio, cantidades iguales de los dos glucocorticoides,

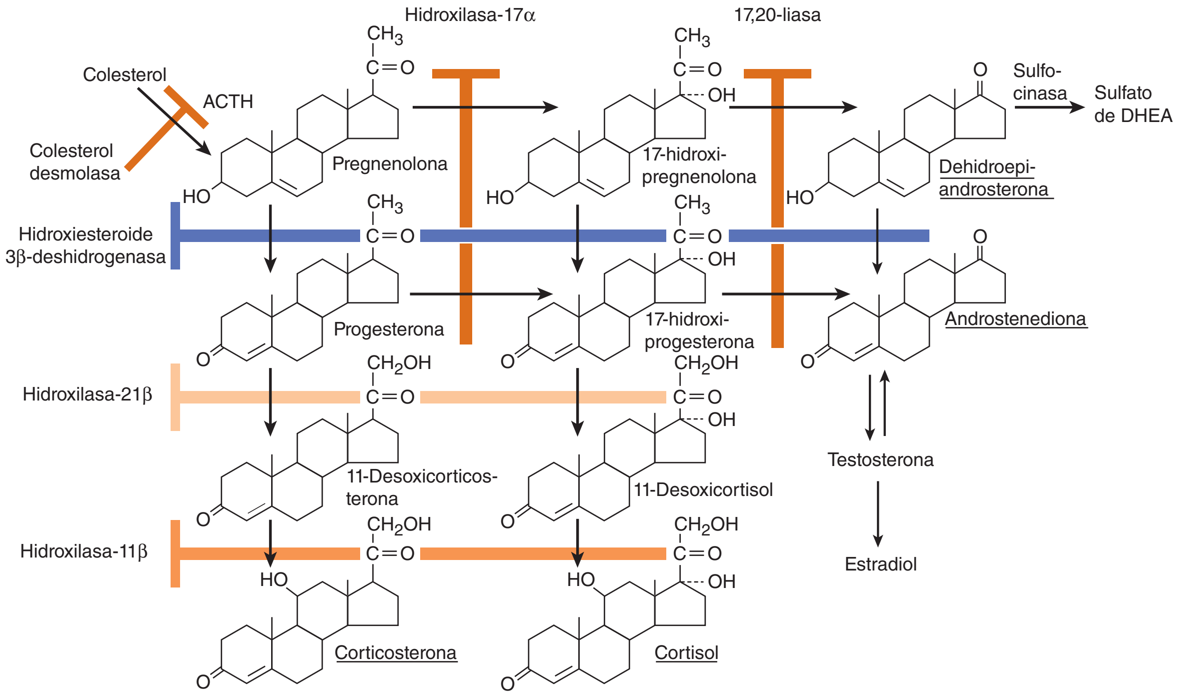


FIGURA 22-7 Esquema general de la biosíntesis hormonal en las zonas fascicular y reticulada de la corteza suprarrenal. Están subrayados los principales productos secretores. En la izquierda y en la zona superior del esquema, se incluyen las enzimas para las reacciones. Si existe deficiencia de una enzima particular, se bloquea la producción de la hormona en los puntos indicados por las barras sombreadas.

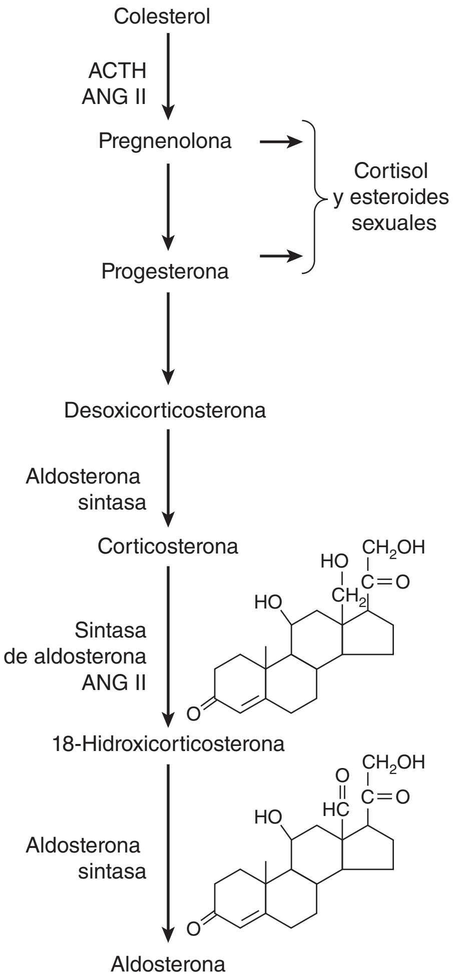


FIGURA 22-8 **Síntesis hormonal en la zona glomerular.** La zona mencionada no posee actividad de hidroxilasa 17α y solamente transforma la corticosterona en aldosterona, porque es la única que contiene en circunstancias normales la aldosterona sintasa. ANG II, angiotensina II; ACTH, hormona adrenocorticotrópica.

CUADRO 22-1 **Principales hormonas corticosuprarrenales en seres humanos adultos**[a]

Nombre	Sinónimos	Concentración plasmática promedio (formas libre y fijada)[a] (μg/100 ml)	Cantidad promedio secretada (mg/24 h)
Cortisol	Compuesto F, hidrocortisona	13.9	10
Corticosterona	Compuesto B	0.4	3
Aldosterona		0.0006	0.15
Desoxicorticosterona	DOC	0.0006	0.20
Sulfato de dehidroepiandrosterona	DHEAS	175.0	20

[a] Todas las cifras de las concentraciones plasmáticas (excepto las del sulfato de dehidroepiandrosterona) corresponden a mediciones matinales con el sujeto en ayuno, después de haber estado en decúbito toda la noche.

RECUADRO CLÍNICO 22-1

Esteroides sintéticos

Como se observa con otros compuestos naturales, la actividad de los corticoesteroides suprarrenales se intensifica por medio de modificaciones en su estructura. Se dispone de productos sintéticos en los que es mucho mayor la actividad de cortisol. Las potencias glucocorticoide y mineralocorticoide relativas de los corticoides naturales se comparan con las de los compuestos sintéticos como fluorocortisol 9α, prednisolona y dexametasona, y se señalan en el cuadro 22-2. La potencia de la dexametasona proviene de su gran afinidad por receptores de glucocorticoides y su semivida larga. La prednisolona también tiene una vida prolongada.

y gatos, ovejas, monos y seres humanos secretan de manera predominante cortisol. En los seres humanos la proporción entre cortisol y corticosterona secretada es de 7:1, aproximadamente.

BIOSÍNTESIS DE ESTEROIDES

En el organismo, las vías principales de síntesis de las hormonas corticosuprarrenales naturales se resumen en las figuras 22-7 y 22-8. El colesterol es el precursor de todos los esteroides; parte de dicho alcohol es sintetizado a partir del acetato, pero mucho de él es captado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación; los receptores de estas últimas abundan especialmente en las células corticosuprarrenales. El colesterol es esterificado y almacenado en gotitas lípidas. La **hidrolasa del éster de colesterol** cataliza la formación de colesterol libre en las gotitas de lípido (fig. 22-9). El colesterol es transportado a las mitocondrias por una proteína portadora de esteroles; en ese sitio, es transformado en pregnenolona en una reacción catalizada por

CUADRO 22-2 **Potencias relativas de corticoesteroides, en comparación con el cortisol**[a]

Corticoesteroide	Actividad glucocorticoidea	Actividad mineralocorticoidea
Cortisol	1.0	1.0
Corticosterona	0.3	15
Aldosterona	0.3	3 000
Desoxicorticosterona	0.2	100
Cortisona	0.7	0.8
Prednisolona	4	0.8
Fluorocortisona 9α	10	125
Dexametasona	25	–0

[a] Las cifras son aproximaciones basadas en el depósito de glucógeno en el hígado o mediciones antiinflamatorias de la actividad de glucocorticoides y un efecto en sodio y potasio de orina, así como conservación de la actividad mineralocorticoide en animales sin suprarrenales. Los últimos tres corticoesteroides del cuadro son compuestos sintéticos que no aparecen de manera natural.

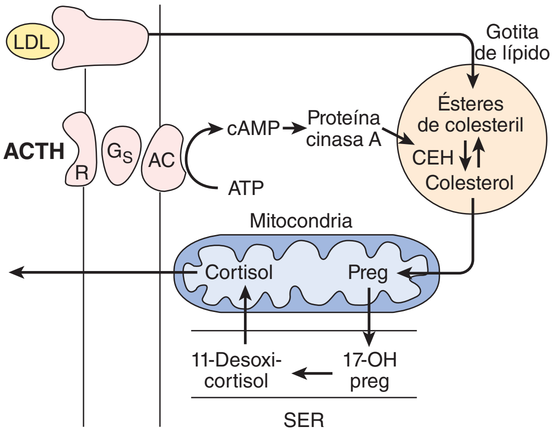


FIGURA 22-9 Mecanismo de acción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en células que secretan cortisol en las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Cuando se fija la hormona adrenocorticotrópica a su receptor (R) se activa la adenilil ciclasa (AC) por medio de las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (Gs). El incremento resultante en el nivel de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) activa la proteína cinasa A y esta cinasa fosforila la éster colesteril hidrolasa (CEH) e intensifica su actividad. Como consecuencia, se forma mayor cantidad de colesterol libre y éste es transformado en pregnenolona (Preg). En las fases siguientes de la biosíntesis de esteroides, se "intercambian" productos entre la mitocondria y el retículo endoplásmico liso (SER). También se sintetiza y secreta corticosterona. LDL, lipoproteínas de baja densidad; 17-OH-preg, 17-OH pregnenolona.

una enzima conocida como **colesterol desmolasa** o **enzima de separación de la cadena lateral**; esta enzima, a semejanza de muchas que intervienen en la biosíntesis de esteroides, es miembro de la superfamilia del citocromo P450 y también se le conoce como **P450scc** o **CYP11A1**. Por comodidad, en el cuadro 22-3 se incluyen nombres de las enzimas que intervienen en la biosíntesis de esteroides corticosuprarrenales.

La pregnenolona se desplaza al retículo endoplásmico liso, en el cual parte de la misma es deshidrogenada para formar progesterona en una reacción catalizada por **hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa**. Esta enzima tiene un peso molecular de 46 000 y no es un citocromo P450. En el retículo endoplásmico liso, también cataliza la conversión de hidroxipregnenolona 17α a hidroxiprogesterona 17α y de dehidroepiandrosterona en androstenediona (fig. 22-7). La hidroxipregnenolona 17α y la hidroxiprogesterona 17α se forman a partir de la pregnenolona y la progesterona, respectivamente (fig. 22-7), por acción de la **hidroxilasa 17α**; se trata de otra enzima de P450 mitocondrial y también se la conoce como **P450c17** o **CYP17**. En otra parte de la misma enzima, se localiza la actividad de **liasa 17,20** que rompe el enlace 17,20 y que convierte la pregnenolona 17α y la progesterona 17α en los esteroides C_{19}, deshidroepiandrosterona y androstenediona.

CUADRO 22-3 Nomenclatura de enzimas esteroidógenas suprarrenales y su situación en las células suprarrenales

Nombre común	P450	CYP	Sitio
Colesterol desmolasa; enzima de separación de la cadena lateral	P450scc	CYP11A1	Mitocondria
Hidroxiesteroide 3β deshidrogenada	. . .	. . .	SER
Hidroxilasa-17α, 17,20-liasa	P450c17	CYP17	Mitocondria
Hidroxilasa-21β	P450c21	CYP21A2	SER
Hidroxilasa-11β	P450c11	CYP11B1	Mitocondria
Aldosterona sintasa	P450c11AS	CYP11B2	Mitocondria

SER, retículo endoplásmico liso.

La hidroxilación de la progesterona hasta la forma de 11-desoxicorticosterona, y la de hidroxiprogesterona 17α hasta formar 11-desoxicortisol acaece en el retículo endoplásmico liso. Las reacciones en cuestión son catalizadas por la hidroxilasa 21β, una enzima del citocromo P450, conocida también como **P450c21** o **CYP21A2**.

La 11-desoxicorticosterona y el 11-desoxicortisol retornan a la mitocondria, donde son 11-hidroxilados para formar corticosterona y cortisol; ambas reacciones se producen en la zona fascicular y la reticulada, y son catalizadas por la hidroxilasa 11β, enzima del citocromo P450 conocida también como **P450c11** o **CYP11B1**.

La zona glomerular no posee hidroxilasa 11β, pero sí tiene otra muy similar llamada **sintasa de aldosterona**; es una enzima del citocromo P450, la cual muestra una conformación 95% idéntica a la de la hidroxilasa 11β y es conocida como **P450c11AS** o **CYP11B2**. Los genes que codifican CYP11B1 y CYP11B2 se hallan en el cromosoma 8. Sin embargo, la aldosterona sintasa normalmente se ubica sólo en la zona glomerular y ésta tampoco posee hidroxilasa 17α; por esta razón, la zona mencionada sintetiza aldosterona, pero no cortisol ni hormonas sexuales.

Aun más, en el interior de las dos zonas internas se produce una subespecialización. La zona fascicular tiene mayor actividad de deshidrogenasa de hidroxiesteroide 3β, en comparación con la zona reticulada, y esta última posee un número mayor de los cofactores necesarios para la expresión de la actividad de 17,20-liasa de la hidroxilasa 17α. Como consecuencia, la zona fascicular elabora más cortisol y corticosterona y, la reticulada, más andrógenos. Gran parte de la dehidroepiandrosterona formada es convertida en su derivado sulfatado, por acción de la **sulfocinasa suprarrenal**, enzima hallada también en la zona reticulada.

ACCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Esta hormona se fija a receptores de gran afinidad en la membrana plasmática de las células corticosuprarrenales; ello activa la adenilil ciclasa por medio de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s). Las reacciones resultantes (fig. 22-9) originan un aumento rápido de la formación de pregnenolona y sus derivados, y estos últimos son secretados. En lapsos largos, la hormona adrenocorticotrópica incrementa la síntesis de las enzimas de P450 que intervienen en la formación de glucocorticoides.

ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se fija a los receptores AT_1 (cap. 39) en la zona glomerular y, a través de la proteína G, activa a la fosfolipasa C.

El incremento resultante en la proteína cinasa C estimula la conversión del colesterol en pregnenolona (fig. 22-8) y facilita la acción de la sintasa de aldosterona y, con ello, aumenta la secreción de esta última hormona.

DEFICIENCIAS DE ENZIMAS

Es posible prever, con base en los datos de las figuras 22-7 y 22-8, las consecuencias de inhibir cualquiera de los sistemas enzimáticos que intervienen en la biosíntesis de esteroides. Las anomalías congénitas en las enzimas ocasionan secreción deficiente de cortisol y el síndrome de **hiperplasia suprarrenal congénita**. La hiperplasia proviene del incremento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica. La deficiencia de desmolasa de colesterol es letal en el feto, porque impide que la placenta elabore la progesterona necesaria para la continuación del embarazo. Una causa de hiperplasia suprarrenal congénita grave en los neonatos es la pérdida de la mutación funcional del gen de la **proteína reguladora aguda esteroidógena** (**StAR**); esta última es esencial en las suprarrenales y las gónadas, pero no en la placenta, para el desplazamiento normal del colesterol al interior de la mitocondria hasta llegar a su desmolasa, situada en el lado del espacio de la matriz en la membrana mitocondrial interna. En caso de no haber tal desmolasa, se forman sólo cantidades pequeñas de esteroides. La estimulación de hormona adrenocorticotrópica es intensa y al final se acumulan muchas gotitas lipoides en la suprarrenal; por tal razón, el trastorno ha sido denominado **hiperplasia suprarrenal lipoide congénita**. En este caso, no se forman andrógenos; por ello, se desarrollan genitales femeninos, independientemente del género genético (cap. 25). En la deficiencia de deshidrogenasa de hidroxiesteroide 3β, otro trastorno inusual, aumenta la secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA), esteroide que es un andrógeno débil, el cual origina masculinización parcial en las mujeres con la enfermedad, pero no basta para producirla totalmente en los genitales de varones genéticos. Como consecuencia, el hipospadias es frecuente. En la deficiencia totalmente desarrollada de hidroxilasa-17α, un tercer trastorno infrecuente causado por la mutación del gen de **CYP17**, no se sintetizan hormonas sexuales y por ello los genitales externos son femeninos. Sin embargo, se halla intacta la vía que culmina en la aparición de corticosterona y aldosterona, y los mayores valores de 11-desoxicorticosterona y otros mineralocorticoides dan lugar a hipertensión e hipopotasiemia. Hay deficiencia de cortisol, pero es compensada parcialmente por la actividad glucocorticoide de la corticosterona.

A diferencia de las anomalías expuestas antes, es habitual la deficiencia de hidroxilasa-21β y comprende incluso 90% o más de los casos de deficiencia de la enzima. El gen que la codifica, el cual se encuentra dentro del complejo génico del antígeno leucocítico humano (HLA), situado en el brazo corto del cromosoma 6 (cap. 3) es uno de los más polimórficos del genoma humano. Surgen mutaciones en sitios diferentes del gen y, como consecuencia, las alteraciones surgidas van de leves a graves. Por lo regular, disminuye la producción de cortisol y aldosterona y, por tanto, aumenta la secreción de hormona adrenocorticotrópica y la producción de esteroides precursores; estos últimos son transformados en andrógenos y el resultado es la **virilización**. El cuadro clínico característico visto en mujeres no tratadas es el **síndrome genitosuprarrenal**. La masculinización quizá no sea muy notable hasta etapas ulteriores de la vida, y los casos de poca intensidad se detectan sólo por medio de estudios de laboratorio. En 75% de los pacientes, la deficiencia de aldosterona origina notable pérdida de sodio (**forma natriopénica** de la hiperplasia suprarrenal) y la hipovolemia resultante tal vez sea intensa.

En la deficiencia de hidroxilasa-11β, aparece virilización además de secreción excesiva de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticosterona; el primero es un mineralocorticoide activo, razón por la cual las personas con dicho problema también manifiestan retención de sodio y agua y, en 66% de los casos, hipertensión (**la modalidad hipertensiva** de la hiperplasia suprarrenal congénita).

La utilización de glucocorticoides está indicada en todas las presentaciones virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita, porque "repone" la deficiencia de glucocorticoides e inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica; con esto, se aminora la secreción anómala de andrógenos y otros esteroides.

La expresión de las enzimas del citocromo P450 encargadas de la biosíntesis de hormonas esteroides, depende del **factor 1 de esteroides (SF-1)**, un receptor nuclear huérfano. Si se realiza la ablación de *Ft2-F1*, el gen del factor 1 de esteroides, no se desarrollarán ni las gónadas ni las suprarrenales y aparecerán otras alteraciones a nivel de hipófisis e hipotálamo.

TRANSPORTE, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

UNIÓN CON GLUCOCORTICOIDES

El cortisol se fija en la circulación a una globulina α llamada **transcortina** o **globulina fijadora de corticoesteroide** (**CBG**). También se observa un valor pequeño de fijación a la albúmina (cuadro 25-5). De manera similar, hay unión a la corticosterona, aunque en grado menor. Como consecuencia, la semivida del cortisol en la circulación es más larga (60 a 90 min), en comparación con la de la corticosterona (50 min). Desde el punto de vista fisiológico, los esteroides fijados son inactivos. Además, en la orina surge una cantidad relativamente reducida de cortisol y corticosterona libres; esto depende de la fijación a proteínas.

En la figura 22-10, se resume el equilibrio entre el cortisol y su proteína fijadora y las consecuencias de la fijación, en cuanto al aporte a los tejidos y la secreción de hormona adrenocorticotrópica. El cortisol fijado actúa como un "depósito" circulante de la hormona, lo cual hace posible contar con cortisol libre para los tejidos. La relación es semejante a la que priva con la tiroxina (T_4) y su proteína fijadora (cap. 20). Con concentraciones normales de cortisol plasmático total (13.5 μg/100 ml o 375 nmol/L), en el plasma se detecta poquísimo cortisol libre, pero se saturan

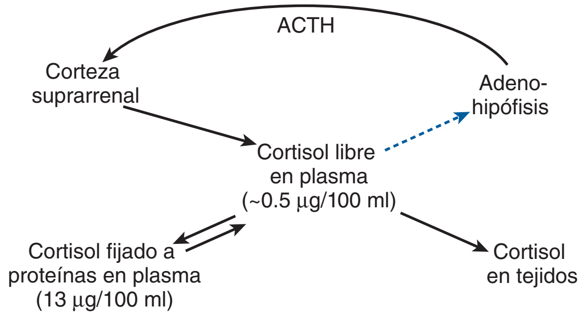

ACTH
Corteza suprarrenal
Adeno-hipófisis
Cortisol libre en plasma (~0.5 μg/100 ml)
Cortisol fijado a proteínas en plasma (13 μg/100 ml)
Cortisol en tejidos

FIGURA 22-10 Interrelaciones de los colesteroles libre y fijado. La flecha de guiones indica que el cortisol inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La cifra de cortisol libre es sólo una aproximación y, en muchos estudios, se calcula al restar el cortisol fijado a proteína, del cortisol plasmático total.

los sitios de fijación en la globulina fijadora de corticoesteroides cuando el cortisol plasmático total excede los 20 μg/100 ml. Con valores plasmáticos mayores, aumenta la fijación a la albúmina, pero el incremento principal se localiza en la fracción no fijada.

La globulina fijadora de corticoesteroides es sintetizada en el hígado y su producción se incrementa por la acción del estrógeno. Sus cifras se elevan en el embarazo y disminuyen en casos de cirrosis, nefrosis y mieloma múltiple. Al aumentar la concentración de esta globulina, hay mayor fijación de cortisol y, en los comienzos, se reduce el valor de dicha hormona libre, lo cual estimula la secreción de hormona adrenocorticotrópica y se incrementa la secreción de cortisol hasta alcanzar un nuevo equilibrio en el cual aumenta el cortisol fijado, pero el libre es normal. Surgen cambios en dirección opuesta si se reduce la cifra de globulina fijadora de corticoesteroides; por esto, las embarazadas muestran altos valores de cortisol plasmático total sin manifestaciones de exceso de glucocorticoides y, por lo contrario, algunas personas con nefrosis tienen una concentración reducida del cortisol plasmático total sin presentar síntomas de deficiencia del glucocorticoide.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

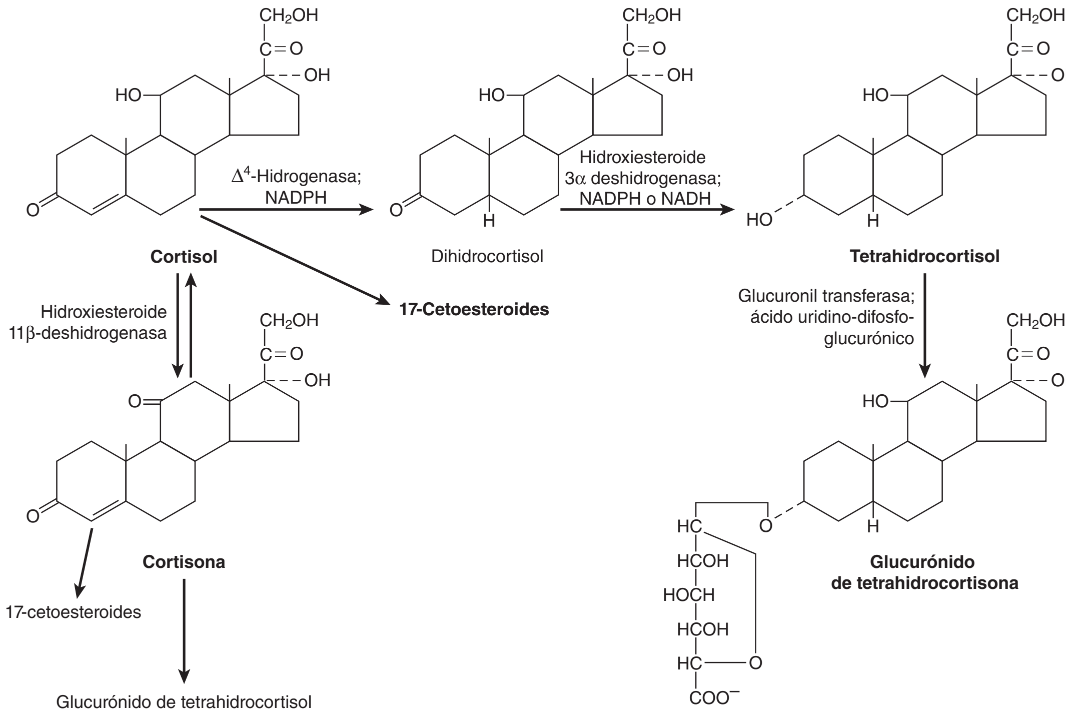
El cortisol es metabolizado en el hígado, el cual constituye el sitio principal de catabolismo de glucocorticoides. Gran parte del cortisol es reducido a la forma de dihidrocortisol y después a tetrahidrocortisol, para ser conjugado con ácido glucurónico (fig. 22-11). El sistema de glucuronil transferasa encargado de tal conversión también cataliza la formación de los glucurónidos de bilirrubina (cap. 29), así como diversas hormonas y fármacos. Entre los sustratos mencionados, se establece inhibición competitiva por el sistema enzimático.

El hígado y otros tejidos contienen la enzima hidroxiesteroide 11β deshidrogenasa. Se conocen al menos dos formas de dicha enzima. El tipo 1 cataliza la conversión de cortisol en cortisona y la reacción inversa, aunque actúa fundamentalmente como reductasa, con formación de cortisol a partir de la corticosterona. El tipo 2 cataliza casi de manera exclusiva la conversión unidireccional de cortisol en cortisona. Esta última es un glucocorticoide activo porque es convertida en cortisol, situación conocida en detalle por su uso extenso en medicina. Las suprarrenales no la secretan en cantidades apreciables. Una cifra pequeña de la cortisona formada en el hígado (si es que así sucede) llega a la circulación, porque es reducida de manera inmediata y conjugada hasta la aparición de glucurónido de tetrahidrocortisona. Los derivados de tetrahidroglucurónido ("conjugados") de cortisol y corticosterona son muy solubles; se incorporan a la circulación, pero no se fijan a proteínas; son excretados rápidamente en la orina.

En promedio, en el hígado, 10% del cortisol secretado se convierte en derivados 17-cetoesteroides de cortisol y cortisona. Los cetoesteroides son conjugados en su mayor parte hasta la forma de sulfatos, para ser excretados por la orina. Se forman otros metabolitos, los cuales incluyen los derivados 20-hidroxi. Existe una circulación enterohepática de los glucocorticoides y, en promedio, 15% del cortisol secretado es eliminado por las heces. El metabolismo de la corticosterona es similar al del cortisol, salvo que no forma un derivado 17-cetoesteroide (recuadro clínico 22-2).

ALDOSTERONA

La aldosterona se encuentra fijada a proteínas sólo en un grado pequeño y su semivida es breve (unos 20 min). La cantidad secretada es pequeña (cuadro 22-1) y el valor plasmático total



CH_2OH
C=O
OH
HO
O
Cortisol
Δ^4-Hidrogenasa; NADPH
Dihidrocortisol
H
Hidroxiesteroide 3α deshidrogenasa; NADPH o NADH
Tetrahidrocortisol
17-Cetoesteroides
Hidroxiesteroide 11β-deshidrogenasa
Glucuronil transferasa; ácido uridino-difosfo-glucurónico
Cortisona
17-cetoesteroides
Glucurónido de tetrahidrocortisol
HC
HCOH
HOCH
HCOH
HC—O
COO^-
Glucurónido de tetrahidrocortisona

FIGURA 22-11 **Esquema general del metabolismo del cortisol en el hígado.** NADPH, forma reducida del fosfato dinucleótido de dihidronicotinamida adenina; NADH, dinucleótido de adenina y nicotinamida deshidrogenasa.

RECUADRO CLÍNICO 22-2

Variaciones en el metabolismo hepático

La rapidez con que el hígado inactiva glucocorticoides disminuye en caso de hepatopatías y, como dato interesante, durante operaciones quirúrgicas y otros tipos de estrés. De este modo, en seres humanos sujetos a estrés, la cifra de cortisol libre plasmática aumenta más de cómo lo hace con estimulación máxima por hormona adrenocorticotrópica, en ausencia de estrés.

de dicha hormona en seres humanos se acerca a 0.006 μg/100 ml (0.17 nmol/L), en comparación con la cifra de cortisol (fijado y libre) aproximada, de 13.5 μg/100 ml (375 nmol/L). En el hígado, gran parte de la aldosterona es convertida en el derivado tetrahidroglucurónido, pero una fracción es cambiada en esa glándula y en los riñones hasta la forma de 18-glucurónido; éste, se diferencia de los productos de desintegración de otros esteroides, es convertido en aldosterona libre por hidrólisis a pH de 1.0; por tal razón, se le conoce a veces como el “conjugado ácido-lábil”. Menos de 1% de la aldosterona secretada aparece en la orina en la forma libre. Otro 5% se detecta en la forma de un conjugado ácido-lábil, e incluso 40% se halla como tetrahidroglucurónido.

17-CETOESTEROIDES (OXOESTEROIDES)

El principal andrógeno suprarrenal es el 17-cetoesteroide dehidroepiandrosterona, si bien también hay secreción de androstenediona. El derivado 11-hidroxi de la androstenediona y los 17-cetoesteroides formados a partir del cortisol y la cortisona por separación de la cadena lateral en el hígado, son los únicos 17-cetoesteroides que poseen un grupo =O u otro —OH en la posición 11 (“11-oxi-17-cetoesteroides”). La testosterona también es transformada en 17-cetoesteroides; dado que la excreción diaria de estos últimos en adultos normales es de 15 mg en varones y de 10 mg en mujeres, en promedio, 66% de los cetoesteroides en la orina de varones, son secretados por las suprarrenales o se forman a partir del cortisol en el hígado y 33%, aproximadamente, proviene de los testículos.

La etiocolanolona, uno de los metabolitos de los andrógenos y la testosterona suprarrenales, puede originar fiebre si no está conjugada (cap. 18). Algunos sujetos manifiestan episodios de fiebre por la acumulación periódica de etiocolanolona no conjugada, en la sangre (“fiebre por etiocolanolona”).

EFECTOS DE ANDRÓGENOS Y ESTRÓGENOS DE ORIGEN SUPRARRENAL

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan la anabolia proteínica y el crecimiento (cap. 25). La testosterona secretada por los testículos es el andrógeno más activo, y los andrógenos suprarrenales tienen menos de 20% de su actividad. La secreción de dichas hormonas por esa glándula es controlada de manera directa e inmediata por hormona adrenocorticotrópica y no por las gonadotropinas. Sin embargo, la concentración de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) aumenta hasta un máximo aproximado de 225 mg/100 ml entre los 21 y los 25 años de edad, para disminuir a cifras pequeñísimas en la senectud (fig. 22-12). Los cambios a largo plazo mencionados no dependen de modificaciones en la secreción de hormona adrenocorticotrópica; y al parecer, provienen de un incremento y después de una disminución gradual en la actividad de liasa, de la hidroxilasa-17α.

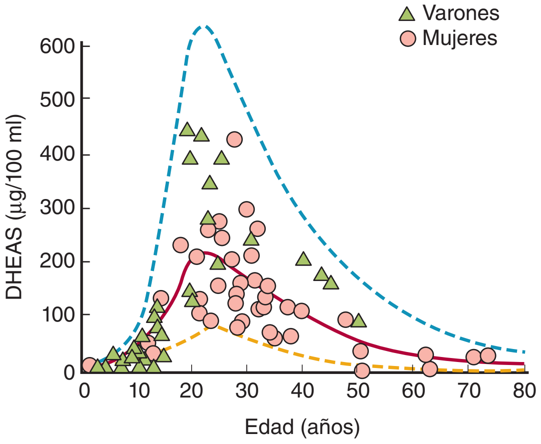


FIGURA 22-12 Cambios del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) con la edad. La línea de la zona media constituye la media y las líneas de guiones identifican ± 1.96 desviaciones estándar. (Con autorización de Smith MR, et al: A radioimmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological sera. Clin Chim Acta 1975;65:5.)

Salvo 0.3% de la dehidroepiandrosterona (DHEA) circulante, el resto está conjugado con sulfato (sulfato de dehidroepiandrosterona). La secreción de andrógenos suprarrenales es casi la misma en varones y mujeres castrados en comparación con varones normales, y por ello se sabe que las hormonas en cuestión ejercen un pequeñísimo efecto masculinizante cuando se las secreta en cantidades normales. Sin embargo, originan notable masculinización si son generadas en cantidades excesivas. En varones adultos, los andrógenos suprarrenales en cantidades excesivas simplemente intensifican características existentes, pero en varones prepubescentes, pueden originar el desarrollo demasiado temprano (precoz) de las características sexuales secundarias, sin crecimiento testicular (**seudopubertad precoz**). En las mujeres, ocasionan el seudohermafroditismo femenino y el síndrome genitosuprarrenal. Algunos médicos recomiendan las inyecciones de dehidroepiandrosterona para combatir los efectos del envejecimiento (cap. 1), pero los resultados obtenidos son dudosos (en el mejor de los casos).

ESTRÓGENOS

La androstenediona, andrógeno suprarrenal, es transformada en testosterona y en estrógenos (aromatizada) en la grasa y otros tejidos periféricos; de ese modo, constituye una fuente importante de estrógenos en varones y posmenopáusicas (cap. 25).

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En la insuficiencia suprarrenal no tratada, se observa pérdida de sodio y choque por la falta de actividad mineralocorticoide y también anomalías en el metabolismo del agua, los carbohidratos, las proteínas y las grasas, por la ausencia de glucocorticoides. A la postre, tales alteraciones metabólicas son letales, a pesar del uso de mineralocorticoides. Dosis pequeñas de glucocorticoides corrigen los trastornos mencionados, en parte de manera directa y en parte al permitir que acaezcan otras reacciones. Es importante diferenciar dichas acciones fisiológicas de los glucocorticoides, de los efectos muy diferentes generados por las dosis grandes de dichas hormonas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los múltiples efectos de los glucocorticoides son desencadenados por su fijación a los receptores que les son propios, y los complejos así formados (esteroide-receptor) actúan como factores de transcripción que activan la transcripción de algunos segmentos del ácido desoxirribonucleico (DNA) (cap. 1); lo anterior, a su vez, origina (a través de los ácidos ribonucleicos mensajeros [mRNA] adecuados) la síntesis de enzimas que modifican la función celular. Además, es posible que los glucocorticoides posean acciones no genómicas.

EFECTOS EN EL METABOLISMO INTERMEDIARIO

En el capítulo 21, se exponen las acciones de los glucocorticoides en el metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas; comprenden mayor catabolismo de las proteínas, así como de la glucogénesis y la gluconeogénesis hepáticas. Aquéllos también aumentan la actividad de glucosa 6-fosfatasa y de los valores de la glucosa plasmática. Los glucocorticoides ejercen una acción antiinsulínica en tejidos periféricos y empeoran la diabetes. Sin embargo, tal efecto no abarca al cerebro ni el corazón, de modo que ambos órganos vitales, con el incremento de glucosa en el plasma, pueden contar con cantidades adicionales de este carbohidrato. En diabéticos, los glucocorticoides elevan las concentraciones de lípidos plasmáticos y también la formación de cuerpos cetónicos, pero en sujetos normales, el incremento en la secreción de insulina desencadenado por la hiperglucemia, “disimula” tales acciones. En la insuficiencia suprarrenal, el valor de la glucosa plasmática es normal, siempre y cuando se conserve el ingreso adecuado de calorías, pero el ayuno ocasiona hipoglucemia que puede ser letal. La corteza suprarrenal no es esencial para el surgimiento de la respuesta cetógena al ayuno.

ACCIÓN PERMISIVA

Son indispensable cantidades pequeñas de glucocorticoides para que se produzcan diversas reacciones metabólicas, aunque aquéllos no las causan por sí mismos; este efecto recibe el nombre de **acción permisiva**. Entre los efectos de esta índole están la necesidad de la presencia de los glucocorticoides para que el glucagon y las catecolaminas lleven a cabo sus actividades termógenas (véase antes y el capítulo 21), así como para que éstas generen sus efectos lipolíticos, las respuestas presoras y la broncodilatación.

EFECTOS EN LA SECRECIÓN DE HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Los glucocorticoides inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica y esta última se intensifica en los animales sin suprarrenales. Más adelante se describen las consecuencias de la retroalimentación del cortisol en la secreción de hormona adrenocorticotrópica, en la sección de regulación de secreción de glucocorticoides.

REACTIVIDAD VASCULAR

En animales con insuficiencia suprarrenal, el músculo de fibra lisa de los vasos no reacciona a la noradrenalina ni a la adrenalina. Los capilares se dilatan y, de manera terminal, se tornan permeables a los colorantes coloides. La ausencia de reacción a la noradrenalina liberada en las terminaciones de nervios noradrenérgicos quizá disminuye la compensación vascular a la hipovolemia surgida con la insuficiencia suprarrenal, y tal vez desencadene el colapso vascular. Los glucocorticoides restauran la reactividad vascular.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Los cambios en el sistema nervioso en caso de insuficiencia suprarenal, los cuales son corregidos únicamente por los glucocorticoides, abarcan la aparición de ondas electroencefalográficas más lentas en comparación con el ritmo α normal, así como cambios de la personalidad; estos últimos poco intensos, comprenden irritabilidad, aprensión e incapacidad para concentrar la atención.

EFECTOS EN EL METABOLISMO HÍDRICO

La insuficiencia suprarrenal se caracteriza por la imposibilidad de excretar una carga de agua; con ello, surge la posibilidad de intoxicación hídrica. Dicho déficit se suprime únicamente con glucocorticoides. En individuos en insuficiencia suprarrenal que no los han recibido, la infusión intravenosa de solución glucosada puede ocasionar fiebre alta (“fiebre por glucosa”), seguida de colapso y muerte. Tal vez en esa situación se metabolice la glucosa, el agua diluya el plasma y el gradiente osmótico resultante entre el plasma y las células haga que las de los centros termorreguladores del hipotálamo muestren tal turgencia que se altere su función.

No se ha esclarecido la causa de la excreción deficiente de agua en la insuficiencia suprarrenal. En esta última, aumentan las concentraciones plasmáticas de vasopresina, mismas que disminuyen con la utilización de glucocorticoides. La filtración glomerular es pequeña y ello quizá contribuya a la disminución de la excreción de agua. El efecto selectivo de los glucocorticoides en la excreción anormal de agua es congruente con la posibilidad mencionada, porque a pesar de que los mineralocorticoides mejoran la filtración al restaurar el volumen plasmático, los glucocorticoides aumentan la filtración glomerular en grado mucho mayor.

CUADRO 22-4 Efectos típicos del cortisol en el número de leucocitos y eritrocitos en seres humanos (células/μl)

Célula	Normal	Tratamiento con cortisol
Leucocitos		
Total	9 000	10 000
Polimorfonucleares	5 760	8 330
Linfocitos	2 370	1 080
Eosinófilos	270	20
Basófilos	60	30
Monocitos	450	540
Eritrocitos	5 millones	5.2 millones

EFECTOS EN CÉLULAS HEMÁTICAS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Los glucocorticoides disminuyen el número de eosinófilos circulantes al incrementar su secuestro en bazo y pulmones. Las hormonas en cuestión también reducen la cantidad de basófilos y elevan la de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos (cuadro 22-4). Los glucocorticoides disminuyen la cifra de linfocitos circulantes, así como el volumen de ganglios linfáticos y timo, al inhibir la actividad mitótica de las células mencionadas; ello aminora la secreción de citocinas, al impedir el efecto de factor nuclear κB (NF-κB) en el núcleo. La menor secreción de la citocina IL-2 hace que disminuya la proliferación de linfocitos (cap. 3), y estos últimos experimentan apoptosis.

RESISTENCIA A LOS TIPOS DE ESTRÉS

El término **estrés**, como se utiliza en biología, se ha definido como cualquier modificación en el entorno que cambia o amenaza con cambiar un estado dinámico óptimo existente. La mayoría de los tipos de estrés mencionados (quizá todos) activa procesos en los ámbitos molecular, celular o sistémico, que tienden a recuperar el estado previo, es decir, son las reacciones homeostáticas. Algunos de los tipos de estrés (no todos) estimulan la secreción de hormona adrenocorticotrópica, y esta última es esencial para la supervivencia si el estrés es muy intenso. Si en esta situación, se extirpa la hipófisis o las suprarrenales a los animales, pero se proporcionan dosis de glucocorticoides de sostén, aquéllos fallecerán cuando sean expuestos al mismo estrés.

Se desconoce en gran medida la explicación del porqué el aumento de hormona adrenocorticotrópica circulante y, como consecuencia, el valor de glucocorticoides, sea esencial para resistir los tipos de estrés. Muchos de los estímulos estresantes que aumentan la secreción de hormona adrenocorticotrópica también activan el sistema nervioso simpático y parte de la función de los glucocorticoides circulantes tal vez conserve la reactividad vascular a las catecolaminas. Los glucocorticoides son necesarios para que estas últimas movilicen plenamente los ácidos grasos libres y éstos, a su vez, constituyan un aporte importante de energía en situaciones de urgencia. Sin embargo, los animales con simpatectomía toleran con relativa indemnidad diversos tipos de estrés. Otra teoría plantea que los glucocorticoides evitan que otros cambios inducidos por estrés se tornen excesivos. En la actualidad, sólo puede decirse que las clases de estrés elevan los glucocorticoides plasmáticos hasta valores “farmacológicos” altos, los cuales a breve plazo podrían conservar la vida.

El incremento de hormona adrenocorticotrópica, el cual a corto plazo es beneficioso, se torna dañino y perturbador a la larga, pues, entre otras cosas, ocasiona las anomalías del síndrome de Cushing.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

SÍNDROME DE CUSHING

El cuadro clínico ocasionado por el incremento duradero de las concentraciones de glucocorticoides plasmáticos fue descrito por Harvey Cushing y, en su honor, ha sido llamado **síndrome de Cushing** (fig. 22-13) y puede ser **independiente o dependiente de la hormona adrenocorticotrópica**. Las causas de la primera variedad del síndrome (independiente) comprenden tumores suprarrenales (que secretan glucocorticoides), hiperplasia suprarrenal y utilización duradera de glucocorticoides exógenos contra enfermedades, como la artritis reumatoide. Se han publicado casos inusuales, pero interesantes, de la variedad independiente, en la cual las células corticosuprarrenales expresan de modo alterado receptores del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) (cap. 26), de vasopresina (cap. 39); de agonistas adrenérgicos β, de interleucina 1 o de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; cap. 25), y hace que dichos péptidos intensifiquen la secreción de glucocorticoides. Entre las causas del síndrome que depende de hormona adrenocorticotrópica están los tumores de la adenohipófisis y de otros órganos,

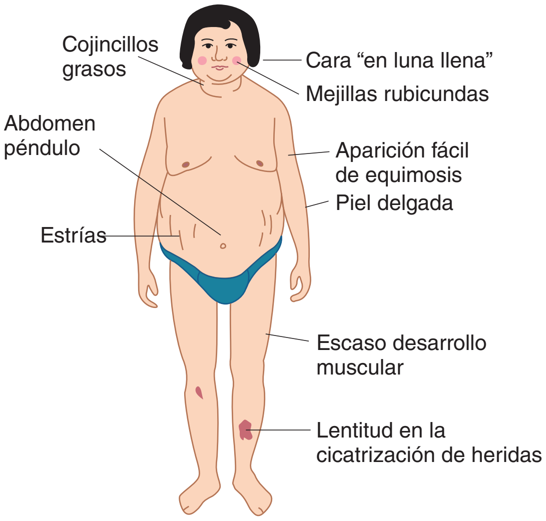

Cojincillos grasos
Cara “en luna llena”
Mejillas rubicundas
Abdomen péndulo
Aparición fácil de equimosis
Piel delgada
Estrías
Escaso desarrollo muscular
Lentitud en la cicatrización de heridas

FIGURA 22-13 Signos típicos del síndrome de Cushing. (Con autorización de Forsham PH, Di Raimondo VC: *Traumatic Medicine and Surgery for the Attorney*, Butterworth, 1960.)

los cuales secretan dicha hormona, casi siempre los pulmones, que secretan hormonas, como la ACTH (síndrome de hormona adrenocorticotrópica [ectópica]) o la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El síndrome de Cushing originado por tumores adenohipofisarios suele llamarse **enfermedad de Cushing**, porque tales tumores fueron la causa de los casos descritos por Cushing. Sin embargo, es desorientador calificar la enfermedad de Cushing como un subtipo del síndrome homónimo y tal diferenciación sólo tiene algún valor histórico.

Los sujetos con el síndrome de Cushing muestran depleción de proteínas como resultado de la catabolia excesiva de ellas. Como consecuencia, la piel y los tejidos subcutáneos están adelgazados y, los músculos, poco desarrollados. Las heridas cicatrizan lentamente y las lesiones pequeñas originan derrames y equimosis. El cabello es fino y quebradizo. Muchas personas con el trastorno muestran moderado incremento del vello facial así como acné, pero este último es originado por la secreción aumentada de andrógenos suprarrenales y a menudo acompaña al incremento en la secreción de glucocorticoides.

La grasa corporal se redistribuye de una manera característica. Las extremidades son delgadas, pero la grasa se concentra en la pared abdominal, la cara y la mitad superior del dorso; con ello, aparece la llamada "giba de bisonte o búfalo". La piel fina del abdomen es restirada por los mayores depósitos subcutáneos de grasa, por lo cual los tejidos subdérmicos se rompen y forman **estrías**, surcos notables de color rojizo violáceo. Las cicatrices en cuestión se detectan normalmente cuando hay estiramiento rápido de la piel, pero en personas normales pasan inadvertidas y no tienen el color violáceo intenso.

Muchos de los aminoácidos liberados de las proteínas catabolizadas son convertidos en glucosa en el hígado; la hiperglucemia resultante y la menor utilización de glucosa en la periferia pueden bastar para desencadenar diabetes mellitus resistente a insulina, en particular en personas genéticamente predispuestas a la enfermedad. Con la diabetes, se manifiestan hiperlipemia y cetosis, pero la acidosis no es intensa.

Los glucocorticoides se detectan en cantidades tan grandes en el síndrome de Cushing que pueden ejercer una notable acción mineralocorticoide. La secreción de la desoxicorticosterona también se eleva en casos causados por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica. La retención de sodio y agua, sumada a la acumulación de grasa en la cara, originan la característica facies redondeada y pletórica ("en luna llena") y puede haber depleción de potasio y debilidad. En promedio, 85% de pacientes con síndrome de Cushing es hipertenso y este problema quizá dependa del incremento en la secreción de desoxicorticos-terona y de angiotensinógeno, o del efecto directo del glucocorticoide en los vasos sanguíneos (cap. 33).

El exceso de glucocorticoides origina disolución de huesos al disminuir la osteogénesis e intensificar la osteoclastia; todo ello ocasiona **osteoporosis**, pérdida de la masa ósea, la cual al final origina colapso del cuerpo de las vértebras y otras fracturas. En el capítulo 23, se describen los mecanismos por los que los glucocorticoides ocasionan tales efectos en huesos.

Los glucocorticoides en cantidad excesiva aceleran los ritmos electroencefalográficos básicos y originan aberraciones psíquicas que van desde apetito voraz, insomnios y euforia, hasta psicosis tóxicas evidentes. Como se destacó, la deficiencia de glucocorticoides también se acompaña de síntomas mentales, pero los ocasionados por el exceso de dichas hormonas son más intensos.

EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIALÉRGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides inhiben la respuesta inflamatoria a la lesión tisular; asimismo, anulan las manifestaciones de los trastornos alérgicos ocasionados por la liberación de histamina desde los tejidos. Para la aparición de los dos efectos, se necesitan valores grandes de glucocorticoides circulantes, y éstos pueden obtenerse con la suministración de estos compuestos, pero a riesgo de que surjan otros signos del exceso de glucocorticoides. Además, los compuestos exógenos en grandes dosis inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica hasta el punto en que si se interrumpe la utilización de ellos, tal vez aparezca insuficiencia suprarrenal grave, la cual a veces llega a un nivel de gran peligro. Sin embargo, por ejemplo, el uso local de estas sustancias por inyección en una articulación inflamada o cerca de un nervio irritado, ocasiona concentración local de tales compuestos, a menudo sin absorción a nivel sistémico suficiente para originar efectos adversos graves.

Las acciones de los glucocorticoides en personas con infecciones bacterianas son impresionantes, pero peligrosas. Por ejemplo, en la neumonía neumocócica o en la tuberculosis activa, aquéllos originan la desaparición de la reacción febril, los efectos tóxicos y los síntomas pulmonares, pero si no se proporcionan antibióticos de manera simultánea, las bacterias se propagan en todo el organismo. Recuérdese que los síntomas son las manifestaciones que denotan la presencia de la enfermedad y si ellos son "disimulados" por la acción de los glucocorticoides, se pueden originar retrasos graves e incluso letales en el diagnóstico y el comienzo de la utilización de antimicrobianos.

Antes se señaló la participación del factor nuclear κB en los efectos antiinflamatorios y antialérgicos de los glucocorticoides, punto señalado en el capítulo 3. Una acción más que tienen contra la inflamación local es la inhibición de la fosfolipasa A_2, lo cual disminuye la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos hísticos y, como consecuencia, se reduce la formación de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina (cap. 33).

OTROS EFECTOS

Las dosis grandes de glucocorticoides inhiben el crecimiento, disminuyen la secreción de hormona del crecimiento (cap. 24), inducen la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa y disminuyen la secreción de hormona estimulante de tiroides (TSH). En el feto, aceleran la maduración del surfactante pulmonar (cap. 35).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

FUNCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La secreción basal de glucocorticoides y el aumento de su producción desencadenado por el estrés, dependen de la hormona adrenocorticotrópica enviada por la adenohipófisis. La angiotensina II también estimula la corteza suprarrenal, pero su acción preferentemente se orienta a la secreción de aldosterona.

Dosis grandes de otras sustancias naturales, como vasopresina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo (VIP), son capaces de estimular directamente las suprarrenales, pero no hay prueba de que dichos agentes intervengan de algún modo en la regulación fisiológica de la secreción de glucocorticoides.

ASPECTOS QUÍMICOS Y METABOLISMO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Esta última es un polipéptido de una sola cadena con 39 aminoácidos. Su compuesto de origen es la proopiomelanocortina (POMC) en la hipófisis, punto que se expone en el capítulo 24. Los primeros 23 aminoácidos de la cadena casi siempre constituyen el "núcleo" activo de la molécula. La "cola" está compuesta de los aminoácidos 24 a 39; ella estabiliza la molécula y su composición varía muy poco de una especie a otra (fig. 22-14). Por lo regular, las variedades de hormona adrenocorticotrópica que han sido aisladas son activas en todas las especies, pero en las heterólogas tienen propiedades antigénicas.

La hormona adrenocorticotrópica es inactivada en la sangre *in vitro* con mayor lentitud en comparación con el sujeto *in vivo*; su semivida en la circulación de seres humanos es de unos 10 min. Gran parte de una dosis de dicha hormona inyectada se ubica en los riñones, pero la extirpación de dichos órganos o la evisceración no intensifican en grado apreciable su actividad *in vivo*, y se desconoce el sitio donde es inactivada.

EFECTOS DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA EN LAS SUPRARRENALES

Después de la extirpación de la hipófisis, la síntesis y la producción de glucocorticoides disminuyen en 1 h hasta valores pequeñísimos, si bien persiste la secreción de cantidades ínfimas de tales hormonas. En lapso muy breve después de inyectar hormona adrenocorticotrópica (en perros, menos de 2 min), aumenta la producción de glucocorticoides (fig. 22-15). En el caso de haber dosis pequeñas de hormona adrenocorticotrópica, es lineal la relación que priva entre el logaritmo de la dosis y el incremento de la secreción de glucocorticoides. No obstante, se alcanza rápidamente el índice máximo en que se secretan los glucocorticoides y, en perros, dosis mayores de 10 mU sólo prolongan el periodo de secreción máxima. En seres humanos, también se observa una "producción tope" semejante. En párrafos anteriores se señalan los efectos de la hormona adrenocorticotrópica en la morfología de las suprarrenales y el mecanismo por el cual ella intensifica la secreción de esteroides.

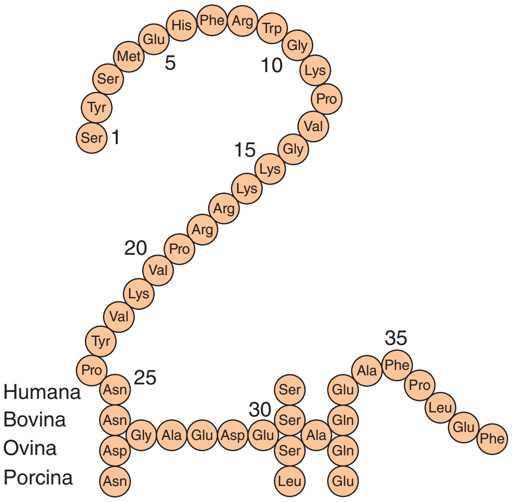


FIGURA 22-14 Estructura de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En cada especie señalada, su composición de aminoácidos varía sólo en las posiciones 25, 31 y 33. (Con autorización de Li CH: Adrenocorticotropin 45: Revised amino acid sequences for sheep and bovine hormones. Biochem Biophys Res Commun 1972;49:835.)

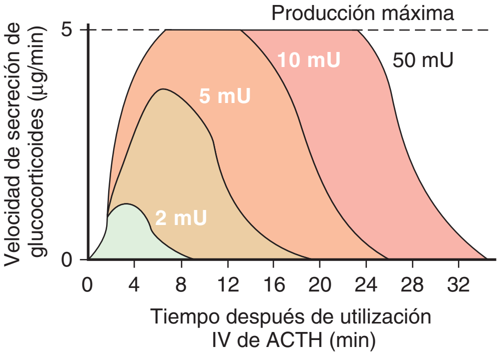


FIGURA 22-15 Cambios en la producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales en perros sin hipófisis después de la aplicación intravenosa (IV) de diversas dosis de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

REACTIVIDAD DE SUPRARRENALES

La hormona adrenocorticotrópica, además de ocasionar incrementos inmediatos en la secreción de glucocorticoides, también intensifica la sensibilidad de las suprarrenales a dosis ulteriores de dicha hormona. Al contrario, dosis únicas de aquélla no incrementan la secreción de glucocorticoides en animales con previa extirpación de la hipófisis y, en individuos con hipopituitarismo, se necesitan inyecciones repetidas o venoclisis duraderas de hormona adrenocorticotrópica para restaurar las reacciones suprarrenales normales a tal hormona. Asimismo, la menor reactividad surge con dosis de glucocorticoides que inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica; la menor reactividad de las suprarrenales a ACTH se detecta a 24 h de la extirpación o la eliminación de la hipófisis, y se intensifica poco a poco con el paso del tiempo (fig. 22-16). Tal fenómeno es notable cuando se atrofian las suprarrenales, pero surge antes de la aparición de cambios visibles en el tamaño o la morfología de dichas glándulas.

RITMO CIRCADIANO

La hormona adrenocorticotrópica es secretada en "ráfagas" irregulares durante el día, y el cortisol plasmático tiende a aumentar y disminuir en reacción a ellas (fig. 22-17). En seres humanos, dichas ráfagas son más frecuentes en las primeras horas de la mañana y, en promedio, 75% de la producción diaria de cortisol ocurre entre las 4:00 y las 10:00 h. Las "ráfagas" disminuyen de

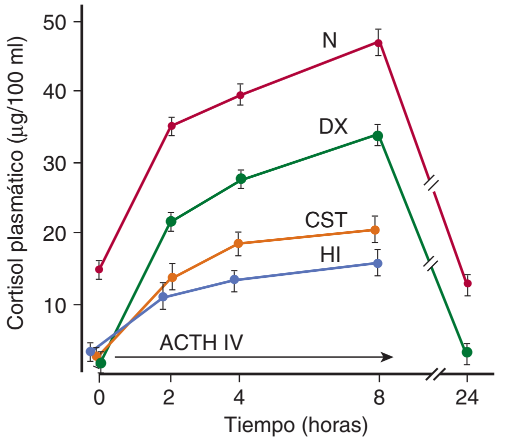


FIGURA 22-16 Pérdida de la reactividad a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) cuando disminuye su secreción en seres humanos. La secuencia de aminoácidos 1 a 24 (de hormona adrenocorticotrópica) fue infundida por acceso intravenoso (IV) en una dosis de 250 µg, durante 8 h. N, sujetos normales; DX, dexametasona, en dosis de 0.75 mg cada 8 h durante tres días; CST, corticoterapia a largo plazo; HI, insuficiencia adenohipofisaria. (Con autorización de Kolanowski J, et al: Adrenocortical response upon repeated stimulation with corticotropin in patients lacking endogenous corticotropin secretion. Acta Endocrinol [Kbh] 1977;85:595.)

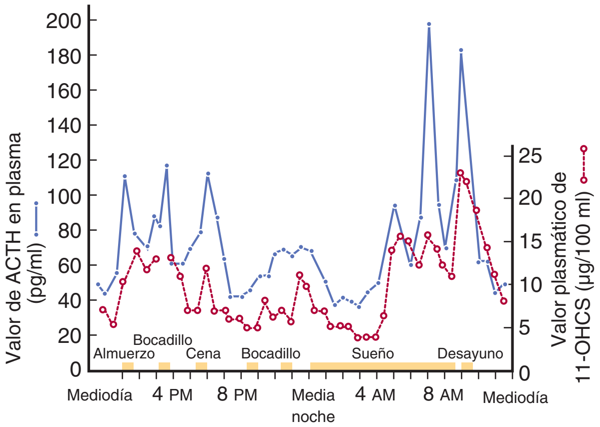


FIGURA 22-17 Fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y glucocorticoides durante el día en una joven normal de 16 años de edad. La hormona adrenocorticotrópica se midió por inmunoensayo y los glucocorticoides, en la forma de 11-oxiesteroides (11-OHCS). Los incrementos mayores de dicha hormona y de glucocorticoides se detectan por la mañana antes de que la persona despierte y se levante. (Con autorización de Krieger DT, et al: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

frecuencia en la noche; esta secreción de hormona adrenocorticotrópica con **ritmo diurno** (**circadiano**) se observa en sujetos en insuficiencia suprarrenal que reciben dosis constantes de glucocorticoides. No proviene del estrés de despertarse y levantarse por la mañana (por más traumático que pudiera ser), porque la mayor secreción de hormona adrenocorticotrópica se detecta antes de que despierte y se levante la persona. Si de modo experimental se prolonga el "día" para que rebase las 24 h, es decir, si se aísla al sujeto y se prolongan sus actividades diarias por más de 24 h, también se alarga el ciclo suprarrenal, pero el incremento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica aún se encuentra durante el sueño. El reloj biológico que controla el ritmo diurno de dicha hormona se halla en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (cap. 15).

RESPUESTA AL ESTRÉS

La concentración plasmática de hormona adrenocorticotrópica en la mañana en un ser humano sano y en reposo es de 25 pg/ml (5.5 pmol/L), aproximadamente. En la figura 22-18, se resumen las cifras de hormona adrenocorticotrópica y cortisol en diversas situaciones anómalas. En el estrés intenso, la cantidad de esta hormona secretada rebasa la necesaria para obtener la máxima producción de glucocorticoides. Sin embargo, la exposición duradera a la ACTH en situaciones como el síndrome por producción ectópica de la hormona, incrementa el valor máximo suprarrenal.

Las elevaciones en la secreción de hormona adrenocorticotrópica para afrontar situaciones de urgencia son mediadas de manera casi exclusiva por la liberación de hormona liberadora

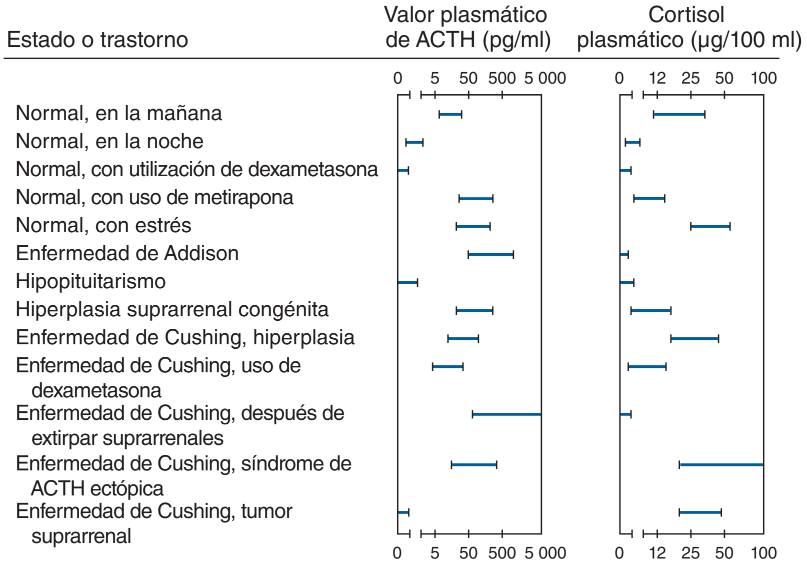


FIGURA 22-18 Concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol en diversas situaciones normales y clínicas. (Con autorización de *Textbook of Endocrinology,* 5th ed. Williams RH (editor), Saunders, 1974.)

de corticotropina proveniente del hipotálamo; dicho polipéptido es generado por neuronas de los núcleos paraventriculares, es secretado en la eminencia media y transportado por los vasos porta-hipofisarios a la adenohipófisis, sitio donde estimula la secreción de hormona adrenocorticotrópica (cap. 18). Si se destruye la eminencia media, se bloquea la secreción incrementada en reacción a diversos tipos de estrés. En los núcleos paraventriculares, convergen vías nerviosas aferentes de varias zonas del encéfalo. Las fibras de los núcleos amigdaloides median las respuestas al estrés emocional y el miedo, la ansiedad y la aprensión hacen que aumente de modo notable la secreción de hormona adrenocorticotrópica. Los impulsos que llegan de los núcleos supraquiasmáticos controlan los ritmos diurnos.

Los impulsos que ascienden desde el hipotálamo a través de las vías nociceptivas y de la formación reticular activan la mayor secreción de hormona adrenocorticotrópica en reacción a lesiones (fig. 22-18). Los barorreceptores generan estímulos inhibidores a través del núcleo del haz solitario.

RETROALIMENTACIÓN POR GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides libres inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica; el grado de anulación funcional de la hipófisis es proporcional al nivel de dichas hormonas circulantes. El efecto inhibidor se ejerce en los ámbitos hipofisario e hipotalámico. La anulación depende principalmente de la acción en el DNA, y el nivel máximo de ella tarda algunas horas en manifestarse, aunque también se observa una "retroalimentación más rápida". La actividad inhibidora de la hormona adrenocorticotrópica de diversos corticoesteroides corresponde a su potencia hormonal. La disminución en las concentraciones de glucocorticoides con el sujeto en reposo estimula la secreción de dicha hormona; en la insuficiencia suprarrenal crónica, aumenta de modo extraordinario la rapidez de la síntesis y la secreción de la hormona adrenocorticotrópica.

Por lo comentado, la rapidez y la magnitud de la secreción de tal hormona dependen de dos fuerzas antagónicas: la suma de los estímulos nerviosos y quizá de otro tipo, que convergen a través del hipotálamo para intensificar la secreción de hormona adrenocorticotrópica, así como la magnitud de la acción "frenante" de los glucocorticoides en la secreción de ACTH, lo cual es proporcional a su concentración en la sangre circulante (fig. 22-19).

Conviene mencionar los peligros que surgen cuando se suministran por largo tiempo dosis de glucocorticoides con fines antiinflamatorios; además de la atrofia de las suprarrenales y la falta de reactividad después de la corticoterapia, incluso si la reactividad se restaura por la inyección de hormona adrenocorticotrópica, posiblemente la hipófisis no pueda secretar cantidades normales de esta hormona incluso durante un mes. El origen de la deficiencia tal vez sea la disminución de la síntesis de ACTH. Después de ese lapso, la secreción de esta última aumenta con lentitud hasta llegar a valores supranormales, los cuales, a su vez, estimularán a las suprarrenales, elevarán la producción de glucocorticoides, y la inhibición retroalimentaria poco a poco disminuirá las cifras altas de hormona adrenocorticotrópica hasta normalizarlos (fig. 22-20). Es posible evitar las complicaciones de interrumpir de manera repentina la corticoterapia, por el decremento paulatino de las dosis de los fármacos en un lapso prolongado.

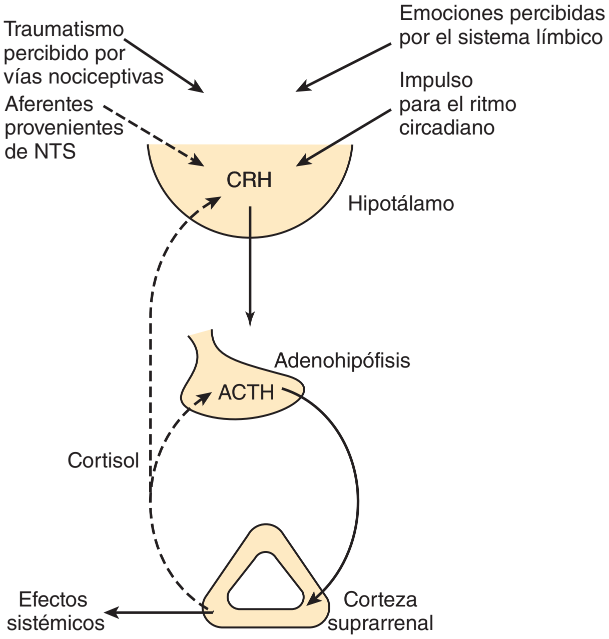

Traumatismo percibido por vías nociceptivas
Emociones percibidas por el sistema límbico
Aferentes provenientes de NTS
Impulso para el ritmo circadiano
CRH
Hipotálamo
Adenohipófisis
ACTH
Cortisol
Efectos sistémicos
Corteza suprarrenal

FIGURA 22-19 Control por retroalimentación de la secreción de cortisol y otros glucocorticoides por medio del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Las flechas de guiones señalan los efectos inhibidores y, las continuas, los estimuladores. NTS, núcleo del haz solitario. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

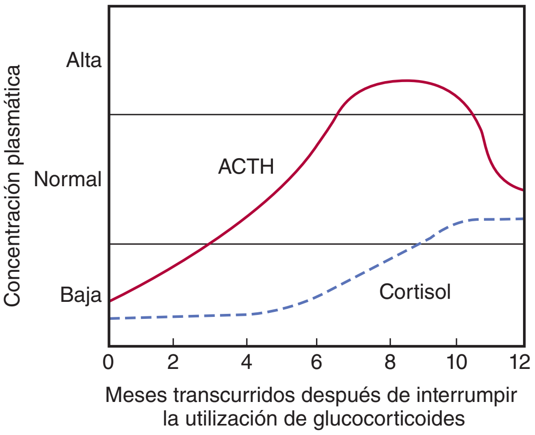


FIGURA 22-20 Perfil de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) plasmática y cifras de cortisol en pacientes que se recuperan después de corticoterapia diaria por largo tiempo con dosis grandes de glucocorticoides. (Cortesía de R Ney.)

EFECTOS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

ACCIONES

La aldosterona y otros esteroides con actividad mineralocorticoide intensifican la resorción de sodio a partir de la orina, el sudor, la saliva y el contenido del colon. Sobre tal base, los mineralocorticoides originan la retención de sodio en el líquido extracelular, lo cual causa su expansión. En los riñones, las hormonas en cuestión actúan de modo predominante en las **células principales** (**células P**) de los conductos recolectores (cap. 38). Bajo la influencia de la

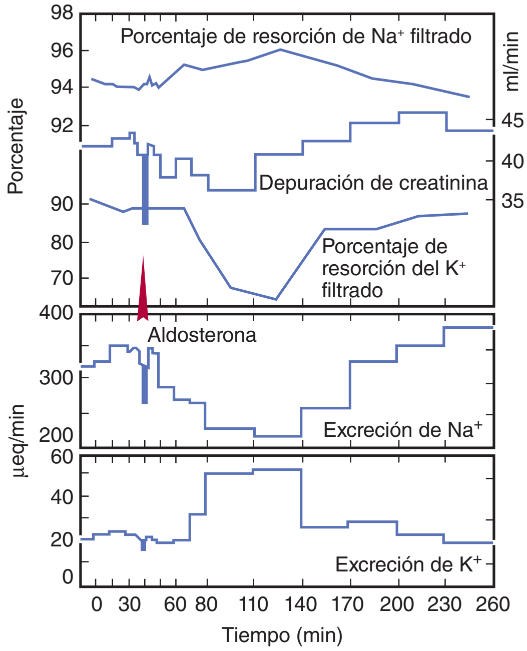


FIGURA 22-21 **Efecto de una sola dosis de 5 μg de aldosterona inyectada en la aorta, en la excreción de electrólitos en un perro sin suprarrenales.** A la derecha, se incluye la escala de depuración de creatinina.

aldosterona, hay intercambio de potasio y del ion hidrógeno en los túbulos renales, por sodio, con lo cual se expulsa potasio por la orina (fig. 22-21) y ello aumenta su acidez.

MECANISMO DE ACCIÓN

La aldosterona, a semejanza de otros esteroides, se fija a un receptor citoplásmico y el complejo así formado (receptor/hormona) se desplaza al núcleo, en el cual altera la transcripción de los mRNA; ello a su vez, incrementa la producción de proteínas que alteran la función celular. Las proteínas estimuladas por la aldosterona tienen dos efectos: uno rápido, que aumenta la actividad de los conductos epiteliales de sodio (ENaC), al aumentar la inserción de ellos en la membrana celular a partir del fondo común citoplásmico; y, otra más lenta, la cual intensifica la síntesis de dichos conductos. Entre los genes activados por la aldosterona, está el que corresponde a la **cinasa sérica y regulada por glucocorticoides (sgk)**, una proteína cinasa de serina-treonina. El gen de dicha cinasa es de respuesta temprana y ella intensifica la actividad de los conductos epiteliales de sodio. La aldosterona también incrementa los mRNA en las tres subunidades que integran tales conductos. El hecho de que la cinasa sérica y regulada por glucocorticoides sea activada por glucocorticoides y aldosterona, no constituye un problema porque los primeros quedan inactivados en los sitios del receptor de mineralocorticoides. Sin embargo, la aldosterona activa los genes de otras proteínas además de las sgk y los ENaC, e inhibe otros más. Por esa razón, no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el cual las proteínas inducidas por aldosterona incrementan la resorción de sodio.

Se han acumulado datos en cuanto a que la aldosterona también se fija a la membrana celular y, por una acción rápida no genómica, intensifica la actividad de los cambiadores de sodio y potasio de la membrana. Ello aumenta el sodio intracelular y propicia la participación de un segundo mensajero, probablemente trifosfato de inositol (IP_3). Sea como sea, el principal efecto de la aldosterona en el transporte de sodio necesita 10 a 30 min para manifestarse y alcanza su máximo incluso después (fig. 22-21), lo cual denota que depende de la síntesis y las nuevas proteínas por un mecanismo genómico.

RECUADRO CLÍNICO 22-3

Exceso aparente de mineralocorticoides

En caso de inhibición o ausencia de la dihidroxiesteroide 11β deshidrogenasa tipo 2, el cortisol ejerce notables efectos mineralocorticoides. El síndrome resultante ha sido denominado **exceso aparente de mineralocorticoides** (**AME**). Los individuos con tal trastorno muestran un cuadro clínico de hiperaldosteronismo, porque el cortisol actúa en sus receptores de mineralocorticoides, y en el plasma son pequeñas su concentración de aldosterona y la actividad de renina. El trastorno quizá sea causado por la ausencia congénita de dicha enzima o por la ingestión duradera de regaliz. Fuera de Estados Unidos, este último contiene ácido glicirretinoico, que inhibe la dihidroxiesteroide 11β-deshidrogenasa tipo 2 y si la persona consume grandes cantidades de ese producto, mostrará incremento en la absorción de sodio activada por MR, en la cual interviene la actividad de los conductos epiteliales de sodio, en el conducto recolector de los riñones y tal vez aumente la presión arterial.

RELACIÓN DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES CON LOS GLUCOCORTICOIDES

Un dato desconcertante es que *in vitro*, el receptor de mineralocorticoides tiene una afinidad mucho mayor por los glucocorticoides en comparación con los propios receptores de estos últimos, y ellos están presentes en grandes cantidades *in vivo*. Tal hecho plantea la duda del porqué los glucocorticoides no se fijan a los receptores de mineralocorticoides en los riñones y otros sitios, y originan efectos mineralocorticoides. Por lo menos en parte, la solución es que los riñones y otros tejidos sensibles a mineralocorticoides también contienen la enzima **deshidrogenasa de hidroxiesteroide 11β (tipo 2)**. Dicha enzima deja intacta la aldosterona, pero convierte el cortisol en cortisona (fig. 22-11), y la corticosterona en su derivado 11-oxi; este último no se fija al receptor (recuadro clínico 22-3).

OTROS ESTEROIDES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN DE SODIO

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las suprarrenales, si bien la corticosterona es secretada en grado suficiente para poseer un pequeño efecto mineralocorticoide (cuadros 22-1 y 22-2). La desoxicorticosterona, secretada en cantidades apreciables sólo en situaciones anómalas posee, en promedio, 3% de la actividad de la aldosterona. Cantidades grandes de progesterona y otros esteroides ocasionan natriuresis, pero son escasos los datos de que interviene normalmente en el control de la excreción de sodio.

CUADRO 22-5 **Valores típicos de electrólitos en plasma en seres humanos normales y sujetos con enfermedades corticosuprarrenales**

	Electrólitos plasmáticos (meq/L)			
Estado	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-
Normal	142	4.5	105	25
Insuficiencia suprarrenal	120	6.7	85	25
Hiperaldosteronismo primario	145	2.4	96	41

EFECTO DE LA ADRENALECTOMÍA

En la insuficiencia suprarrenal se pierde sodio por la orina, se retiene potasio y éste aumenta en el plasma. Si la insuficiencia evoluciona a muy breve plazo, la cantidad de sodio perdida desde el líquido extracelular rebasa la excretada por la orina y ello indica que dicho ion debe ingresar a las células. Si se halla intacta la neurohipófisis, la pérdida de sodio excede la del agua y disminuye la cifra de dicho ion en plasma (cuadro 22-5). Sin embargo, también se reduce el volumen plasmático, con lo cual surgen hipotensión, insuficiencia circulatoria y, al final, choque letal. Los cambios anteriores se pueden evitar en alguna medida al aumentar la ingestión de cloruro de sodio con los alimentos. Las ratas sobreviven por lapso indefinido si reciben cantidades adicionales de la sal de mesa solamente, pero en perros y muchos seres humanos la cantidad de sal complementaria necesaria es tan grande que es casi imposible evitar el colapso y la muerte finales, salvo que también se proporcionen mineralocorticoides (recuadro clínico 22-4).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

ESTÍMULOS

Las principales situaciones y los trastornos que intensifican la secreción de aldosterona se incluyen en el cuadro 22-6; algunos de ellos también aumentan la secreción de glucocorticoides, en tanto otros modifican de manera selectiva la producción de aldosterona. Los principales factores reguladores que intervienen son hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis, renina de los riñones por medio de la angiotensina II, y el efecto estimulante directo de la mayor concentración plasmática de potasio en la corteza suprarrenal.

EFECTO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Cuando se suministra por primera vez esta hormona, estimula la producción de aldosterona, glucocorticoides y hormonas sexuales. La cantidad de ACTH necesaria para elevar la generación de aldosterona es un poco mayor comparada con la que estimula la secreción máxima de glucocorticoides (fig. 22-23), pero se halla dentro de los límites de la secreción endógena de hormona adrenocorticotrópica. El efecto es transitorio, e incluso si la secreción de dicha hormona permanece en cifras altas, en cuestión de uno o dos días disminuye la producción de aldosterona. Por otra parte, permanece alta la creación de la desoxicorticosterona, un mineralocorticoide. El decremento de la producción de aldosterona depende en parte de la reducción de la secreción de renina como consecuencia de la hipervolemia, pero quizás otros factores aminoren también la conversión de corticosterona en aldosterona. Después de la eliminación de la hipófisis, la secreción basal de aldosterona es normal. No aparece el aumento generado normalmente por la cirugía y otros tipos de estrés, pero durante algún tiempo no se modifica el aumento originado por la restricción de sodio de los alimentos. Más adelante, la atrofia de la zona glomerular complica el cuadro de hipopituitarismo de larga evolución y ello tal vez culmine en pérdida de sodio e hipoaldosteronismo.

RECUADRO CLÍNICO 22-4

Efectos adversos del exceso de mineralocorticoides

Un signo notable del exceso duradero de mineralocorticoides (cuadro 22-5) es la depleción de potasio, por la expulsión crónica de dicho ion por la orina. También en ese líquido se pierden hidrogeniones. Al principio hay retención de sodio, pero aumenta muy poco (si es que lo hace) la concentración plasmática de dicho ion porque se retiene agua con los iones osmóticamente activos de sodio. Como consecuencia, se expande el volumen extracelular y se incrementa la presión arterial. Si la expansión mencionada rebasa un nivel prefijado, se eleva la excreción de sodio a pesar de la acción persistente de los mineralocorticoides en los túbulos renales; este **fenómeno de escape** (fig. 22-22) posiblemente dependa de mayor secreción de péptido natriurético auricular (cap. 39). Se incrementa la excreción de sodio cuando se expande el volumen extracelular y, por ello, los mineralocorticoides no ocasionan edema en sujetos normales y en individuos con hiperaldosteronismo. Sin embargo, tal vez no surja el fenómeno de escape en algunas enfermedades y, en tales situaciones, la expansión ininterrumpida del volumen del líquido extracelular culmina en edema (caps. 38 y 39).

En circunstancias normales, proporcionar glucocorticoides no suprime la secreción de aldosterona. No obstante, un síndrome interesante, recientemente descrito ha sido el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides** (**GRA**); se trata de un trastorno dominante autosómico, en el cual deja de ser transitorio el aumento de la secreción de aldosterona generado por hormona adrenocorticotrópica. La hipersecreción de aldosterona y la hipertensión concomitante se corrigen cuando la secreción de hormona adrenocorticotrópica queda suprimida por la utilización de glucocorticoides. Los genes que codifican la sintasa de aldosterona y la hidroxilasa 11β son 95% idénticos y están muy cerca en el cromosoma 8. En personas con aldosteronismo remediable con glucocorticoides, hay un cruzamiento desigual, de modo que se fusiona la región 5 reguladora del gen hidroxilasa 11β, con la región codificadora de la aldosterona sintasa. El producto del gen híbrido es una aldosterona sintasa sensible a hormona adrenocorticotrópica.

EFECTOS DE ANGIOTENSINA II Y RENINA

En el organismo, el octapéptido angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I, la cual es liberada por la acción de la renina

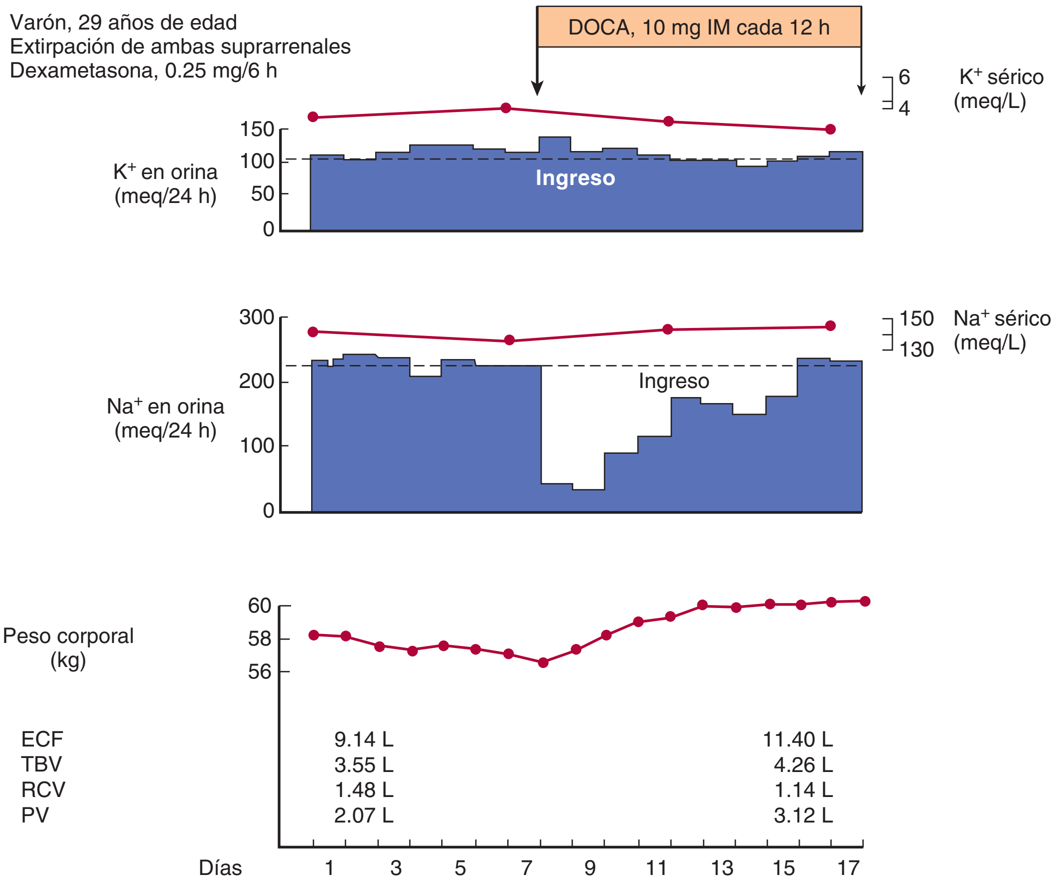


FIGURA 22-22 "Escape" del efecto de retención de sodio que origina el acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en el paciente sin suprarrenales. ECF, volumen de líquido extracelular; TBV, volumen sanguíneo total; RCV, valor del hematócrito; PV, volumen plasmático. (Por cortesía de EG Biglieri.)

en el angiotensinógeno circulante (cap. 39). Las inyecciones de angiotensina II estimulan la secreción corticosuprarrenal y, en dosis pequeñas, afectan de modo predominante la secreción de aldosterona (fig. 22-24). Los sitios de acción de la angiotensina II se encuentran al principio y al final de la vía de biosíntesis de esteroides. La acción inicial ocurre en la conversión de colesterol a pregnenolona, y la tardía o final en la conversión de corticosterona a aldosterona (fig. 22-8). La angiotensina II no incrementa la secreción de desoxicorticosterona, que es controlada por la hormona adrenocorticotrópica.

La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares que rodean a las arteriolas aferentes del riñón en el punto donde entran en los glomérulos (cap. 39). La secreción de aldosterona es regulada por medio del sistema de renina-angiotensina

CUADRO 22-6 Situaciones y trastornos que incrementan la secreción de aldosterona

También aumentan la secreción de glucocorticoides
Cirugía
Ansiedad
Traumatismo físico
Hemorragia
No se modifica la secreción de glucocorticoides
Mayor ingreso de potasio
Ingreso escaso de sodio
Constricción de la vena cava inferior en el tórax
Posición erecta o bipedestación
Hiperaldosteronismo secundario (en algunos casos de insuficiencia congestiva cardiaca, cirrosis y nefrosis)

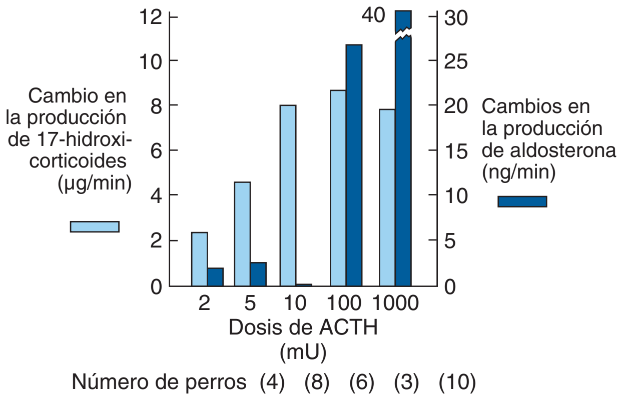


FIGURA 22-23 Cambios en la producción de esteroides en sangre venosa de suprarrenales, producidos por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en perros sin riñones ni hipófisis.

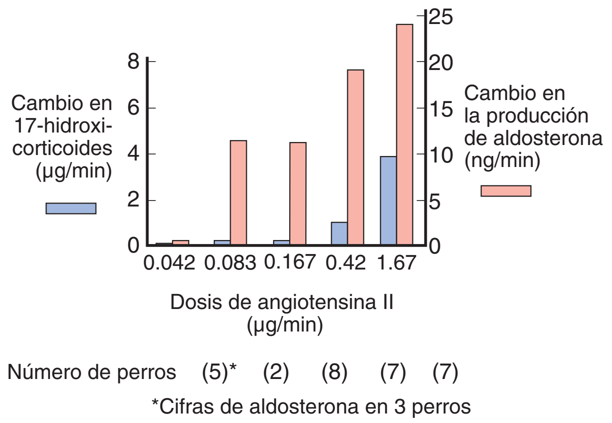


FIGURA 22-24 **Cambios en la producción de esteroides en sangre venosa suprarrenal, generados por la angiotensina II en perros sin riñones ni hipófisis.**

mediante un mecanismo de retroalimentación (fig. 22-25). La disminución del volumen del líquido extracelular o del volumen intraarterial hace que se produzca un incremento reflejo en la descarga del nervio renal y con ello se reduce la presión arterial renal. Los dos cambios elevan la secreción de renina, y la angiotensina II formada por la acción de esta última aumenta la secreción de aldosterona, hormona que origina retención de sodio y, como consecuencia, también de agua, lo cual expande el volumen extracelular y anula el estímulo desencadenante de la mayor secreción de renina.

La hemorragia activa la secreción de hormona adrenocorticotrópica y de renina; a semejanza de ella, la bipediación y la constricción de la vena cava torácica inferior disminuyen la presión arterial intrarrenal. La restricción de sodio de los alimentos también aumenta la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina (fig. 22-26). Tal restricción reduce el volumen extracelular, pero incrementa la secreción de aldosterona y de renina antes de la aparición de cualquier decremento constante de la presión arterial. Por tanto, el aumento inicial de la secreción de renina ocasionado por la restricción de sodio de los alimentos, tal vez proviene de un aumento reflejo en la actividad de los nervios renales. El incremento de la angiotensina II circulante originado por la depleción de sodio eleva el número de receptores de dicha sustancia en la corteza suprarrenal y, como consecuencia, aumenta la respuesta a ella, en tanto disminuye el número de sus receptores en los vasos sanguíneos.

ELECTRÓLITOS Y OTROS FACTORES

La disminución importante e inmediata de la natremia a cifras cercanas a 20 meq/L estimula la secreción de aldosterona, pero son inusuales los cambios de tal magnitud. Sin embargo, se necesita que la caliemia aumente sólo 1 meq/L para estimular la secreción de aldosterona, e incrementos transitorios de esa magnitud pueden observarse después de una comida, en particular si es abundante en potasio. A semejanza de la angiotensina II, el potasio estimula la conversión de colesterol en pregnenolona y la de desoxicorticosterona en aldosterona. Al parecer, aquél actúa por medio de despolarización de la célula, lo cual abre los conductos de calcio regulados por voltaje y con ello penetra mayor cantidad de este ion a la célula. La sensibilidad de la zona glomerular a la angiotensina II y, por ende, a una dieta hiposódica, disminuye con la ingestión de alimentos con poco potasio. En individuos normales, las concentraciones de aldosterona plasmática aumentan durante las horas del día en que el sujeto realiza actividades en posición erecta (bipedestación); dicho incremento proviene de la disminución en la rapidez de eliminación de aldosterona desde la circulación, por acción del hígado, y el aumento en la secreción de dicha hormona por la elevación de la secreción de renina con la postura. Los individuos que reposan en cama de modo permanente muestran un ritmo circadiano de secreción de aldosterona y de renina, y las cifras más altas se observan en las primeras horas de la mañana antes que la persona despierte y se levante.

El péptido natriurético auricular (ANP) inhibe la secreción de renina y aminora la reactividad de la zona glomerular a la angiotensina II (cap. 39).

Los mecanismos por los cuales la hormona adrenocorticotrópica, la angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona se resumen en el cuadro 22-7.

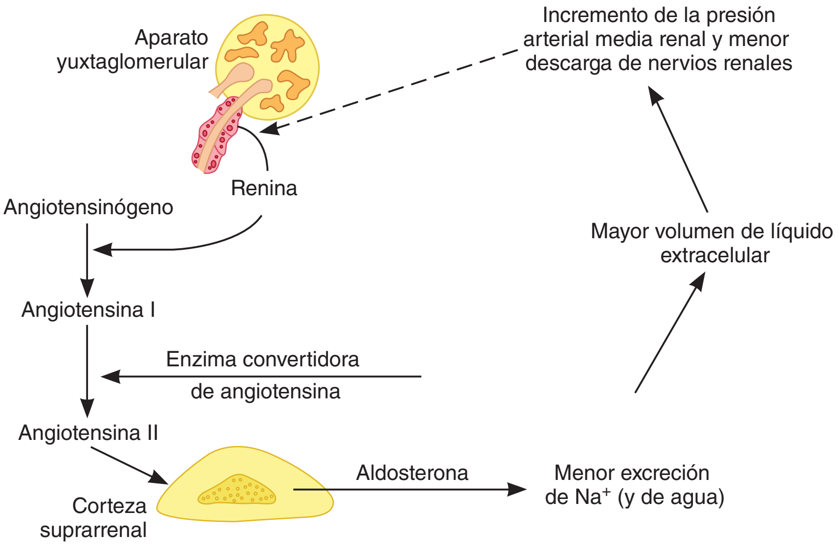

Aparato yuxtaglomerular
Incremento de la presión arterial media renal y menor descarga de nervios renales
Renina
Angiotensinógeno
Angiotensina I
Enzima convertidora de angiotensina
Angiotensina II
Mayor volumen de líquido extracelular
Corteza suprarrenal
Aldosterona
Menor excreción de Na$^+$ (y de agua)

FIGURA 22-25 **Mecanismo de retroalimentación que regula la secreción de aldosterona.** Las flechas de guiones indican inhibición.

IMPORTANCIA DE LOS MINERALOCORTICOIDES EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO SALINO

La variación en la secreción de aldosterona es uno de los muchos factores que afectan la excreción de sodio. Otros de gran importancia incluyen la filtración glomerular, el valor del péptido natriurético auricular, la presencia o la ausencia de la diuresis osmótica y los cambios en la resorción tubular de sodio, que sea independiente de la aldosterona. Es indispensable algún tiempo para que esta última actúe. Cuando la persona pasa del decúbito a la posición erecta, o bipedestación, aumenta la secreción de aldosterona y en la orina se retiene sodio. Sin embargo, la disminución de la excreción de sodio se produce con enorme rapidez como para ser explicada únicamente por la mayor secreción de aldosterona. La función principal del mecanismo secretor de aldosterona es la conservación del volumen intravascular, pero constituye sólo uno de los mecanismos homeostáticos participantes.

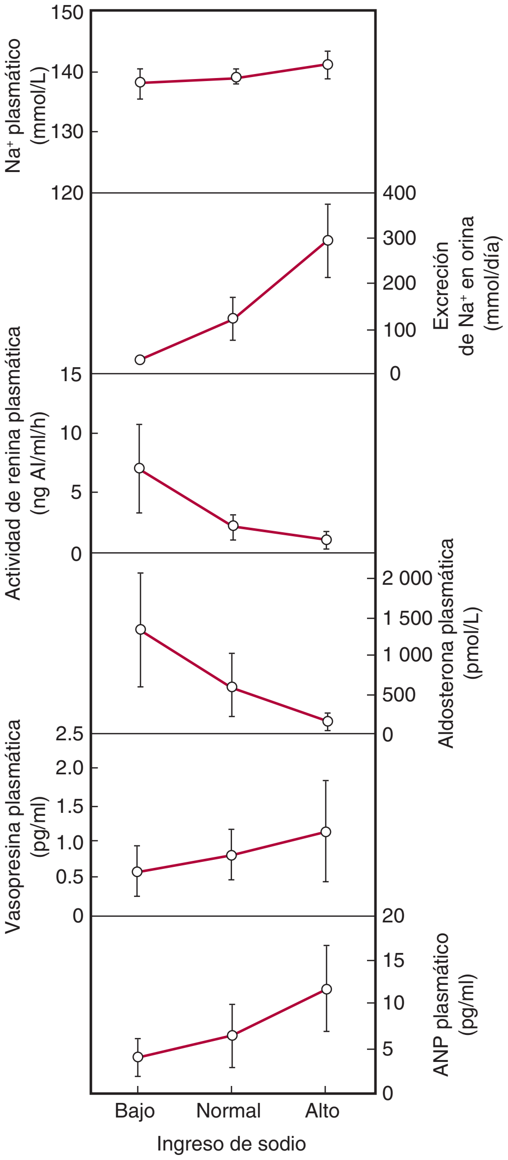


FIGURA 22-26 **Efecto de las dietas con cantidades bajas, normales y grandes de sodio en el metabolismo de dicho ion y la actividad de renina plasmática, en aldosterona, vasopresina y péptido natriurético auricular (ANP) en adultos normales.** (Tomada de Segnella GA, et al: Plasma atrial natriuretic peptide: Its relationship to changes in sodium in take, plasma renin activity, and aldosterone in man. Clin Sci 1987;72;25.)

CUADRO 22-7 **Segundos mensajeros que participan en la regulación de la secreción de aldosterona**

Secretagogo	Mediador intracelular
Hormona adrenocorticotrópica	AMP cíclico, proteína cinasa A
Angiotensina II	Diacilglicerol, proteína cinasa C
Potasio	Calcio, a través de los conductos de calcio regulados por voltaje

AMP, monofosfato de adenosina.

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA HIPERFUNCIÓN Y LA HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL EN SERES HUMANOS

Un modo adecuado de sintetizar las acciones múltiples y complejas de dichos esteroides es recapitular las manifestaciones del exceso y de la deficiencia de las hormonas corticosuprarrenales en seres humanos. Surge algún síndrome clínico característico con la secreción excesiva de cada uno de los tipos de hormonas.

La secreción excesiva de andrógeno ocasiona masculinización (**síndrome genitosuprarrenal**), así como seudopubertad precoz o seudohermafroditismo de la mujer.

La secreción excesiva de glucocorticoides origina que la persona tenga “cara de luna llena”, su piel parezca hiperémica y haya obesidad del tronco, estrías violáceas en el abdomen, hipertensión, osteoporosis, depleción de proteínas, anomalías psíquicas y, por último, diabetes mellitus (**síndrome de Cushing**). En párrafos anteriores, se señalaron las causas de dicho síndrome.

La secreción excesiva de mineralocorticoides culmina en depleción de potasio y en retención de sodio, casi siempre sin edema, pero con debilidad, hipertensión, tetania, poliuria y alcalosis hipopotasiémica (**hiperaldosteronismo**); el cuadro clínico anterior quizá se deba a enfermedad primaria de las suprarrenales (**hiperaldosteronismo primario; síndrome de Conn**), como en el caso de un adenoma de la zona glomerular, hiperplasia de una o ambas suprarrenales, carcinoma de dichas glándulas o aldosteronismo remediable con glucocorticoides. En sujetos con hiperaldosteronismo primario, se reduce la secreción de renina. El **hiperaldosteronismo secundario** con mayor actividad de renina plasmática es causado por cirrosis, insuficiencia cardiaca y nefrosis. También aparece mayor secreción de renina en personas con la modalidad natriopénica del síndrome genitosuprarrenal (véase antes), porque su volumen extracelular es pequeño. En individuos con mayor secreción de renina por constricción de la arteria renal, se incrementa la secreción de aldosterona; en aquéllos sin aumento de la secreción de renina, la secreción de aldosterona es normal. En el capítulo 33, se expone la relación de la aldosterona con la hipertensión.

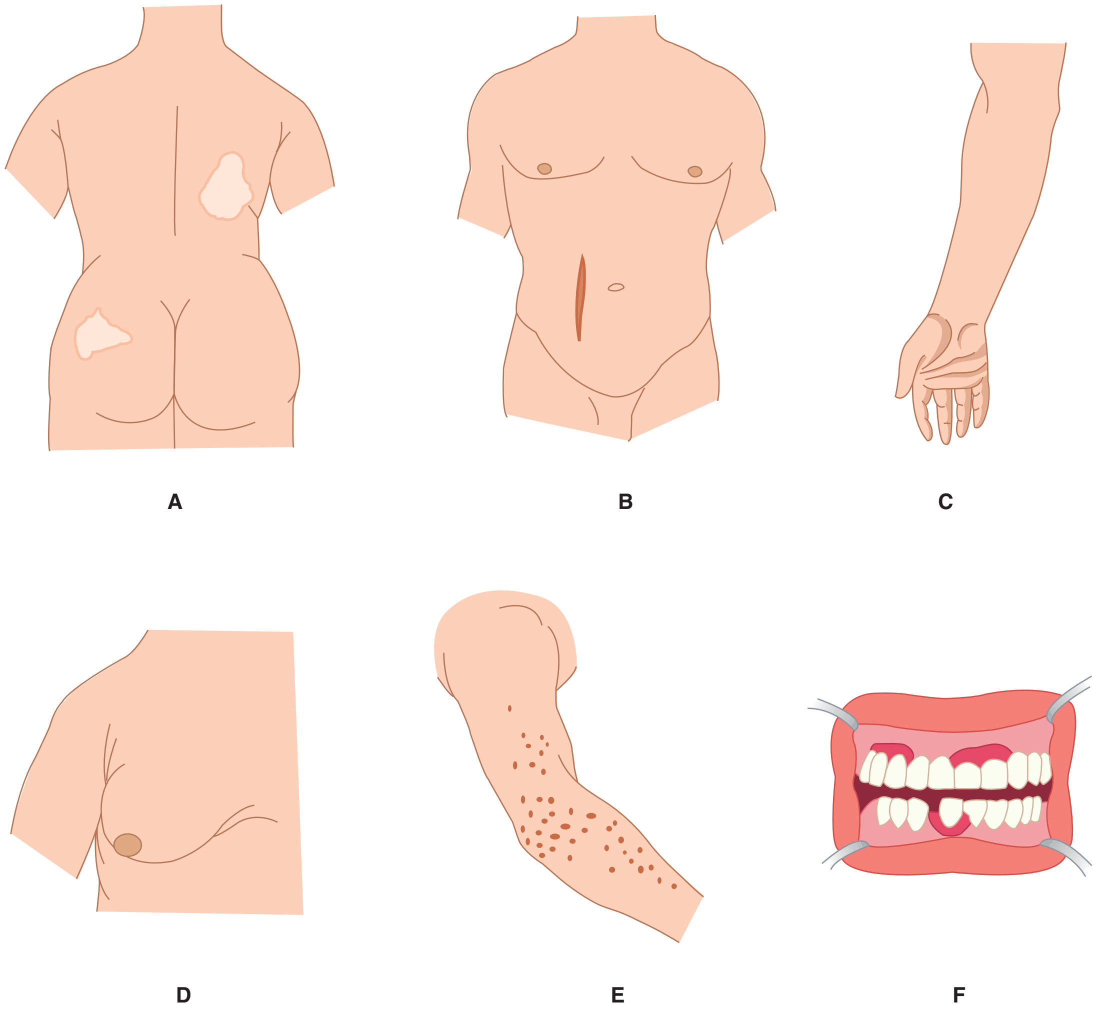


FIGURA 22-27 **Hiperpigmentación en la enfermedad de Addison. A)** Bronceado y vitíligo. **B)** Hiperpigmentación de cicatrices de lesiones que ocurrieron después de manifestarse la enfermedad. **C)** Pigmentación de los pliegues cutáneos. **D)** Oscurecimiento de aréolas. **E)** Hiperpigmentación en puntos de presión. **F)** Hiperpigmentación de las encías. (Con autorización de Forsham PH, Di Raimondo V: *Traumatic Medicine and Surgery for the Attorney*, Butterworth, 1960.)

La **insuficiencia suprarrenal primaria** originada por cuadros patológicos que destruyen la corteza suprarrenal, es la **enfermedad de Addison**. Dicho trastorno constituía una complicación relativamente frecuente de la tuberculosis, pero hoy en día es causada por la inflamación autoinmunitaria de las suprarrenales. Las personas adelgazan, se cansan y muestran hipotensión crónica. El corazón se empequeñece, tal vez porque la hipotensión disminuye el trabajo de dicha víscera. Al final, presentan hipotensión profunda y choque (**crisis addisoniana**); ella se debe no sólo a la deficiencia de mineralocorticoides, sino también a la de glucocorticoides. El ayuno origina hipoglucemia letal y cualquier estrés causa colapso. El organismo retiene agua y siempre existe el peligro de intoxicación hídrica. Aumentan las concentraciones de hormona adrenocorticotrópica circulante. El "bronceado" difuso de la piel y la hiperpigmentación zonal característica de la deficiencia crónica de glucocorticoides (fig. 22-27), provienen, por lo menos en parte, de la actividad de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), propia de la hormona adrenocorticotrópica en sangre. En mujeres surgen anomalías menstruales pequeñas, pero la deficiencia de hormonas sexuales suprarrenales casi siempre tiene escaso efecto en presencia de testículos u ovarios normales. La **insuficiencia suprarrenal secundaria** es causada por enfermedades hipofisarias que disminuyen la secreción de hormona adrenocorticotrópica; la **insuficiencia terciaria** proviene de trastornos hipotalámicos que alteran la secreción de hormona liberadora de corticotropina; son menos intensas que la insuficiencia primaria, porque hay menor afección del metabolismo de electrólitos. Además, no hay hiperpigmentación porque en los dos cuadros clínicos la hormona adrenocorticotrópica plasmática se halla a concentración baja y no alta.

En personas con nefropatías y disminución del valor de renina circulante (**hipoaldosteronismo hiporreninémico**), se han notificado casos de deficiencia aislada de aldosterona. Además, surge **seudohipoaldosteronismo** cuando hay resistencia a la acción de dicha hormona. Los sujetos con los síndromes en cuestión muestran notable hiperpotasiemia, natriopenia e hipotensión y al final quizá manifiesten acidosis metabólica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula suprarrenal consiste en una médula que secreta dopamina y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, así como una corteza secretora de hormonas esteroides.

- La noradrenalina y la adrenalina actúan en dos clases de receptores, los cuales son adrenérgicos, α y β, y ejercen efectos metabólicos que incluyen glucogenólisis hepática y en músculos de fibra estriada, movilización de ácidos grasos libres, aumento de la concentración de lactato en plasma y estimulación del metabolismo.
- Las hormonas de la corteza suprarrenal derivan del colesterol e incluyen el mineralocorticoide aldosterona, los glucocorticoides cortisol y corticosterona, y los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.
- Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan el anabolismo proteínico y el crecimiento. El andrógeno suprarrenal androstenediona es convertido en testosterona y en estrógenos (aromatizado), en la grasa y otros tejidos periféricos. Constituye una fuente importante de estrógenos en varones y en posmenopáusicas.
- La aldosterona, hormona mineralocorticoide, tiene efectos en la excreción de sodio y potasio; los glucocorticoides modifican el metabolismo de la glucosa y las proteínas.
- La secreción de glucocorticoides depende de la hormona adrenocorticotrópica secretada por la adenohipófisis y su nivel aumenta en situación de estrés. La angiotensina II eleva la secreción de aldosterona.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. De las afirmaciones siguientes: ¿cuál es producida solamente por *grandes cantidades* de glucocorticoides?
   A) reactividad normal de los depósitos de grasa a la noradrenalina
   B) conservación de la reactividad vascular normal
   C) mayor excreción de la carga hídrica
   D) inhibición de la respuesta inflamatoria
   E) inhibición de la secreción de hormona adrenocorticotrópica
2. De los pares de afirmaciones siguientes: ¿cuáles son *incorrectas*?
   A) gluconeogénesis: cortisol
   B) movilización de ácidos grasos libres: dehidroepiandrosterona
   C) glucogenólisis muscular: adrenalina
   D) caliuresis: aldosterona
   E) glucogénesis hepática: insulina
3. De las hormonas siguientes: ¿cuál tiene la semivida plasmática más breve?
   A) corticosterona
   B) renina
   C) dehidroepiandrosterona
   D) aldosterona
   E) noradrenalina
4. De los compuestos siguientes, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la excreción de sodio?
   A) progesterona
   B) cortisol
   C) vasopresina
   D) aldosterona
   E) dehidroepiandrosterona
5. De los siguientes compuestos, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la osmolalidad plasmática?
   A) progesterona
   B) cortisol
   C) vasopresina
   D) aldosterona
   E) dehidroepiandrosterona
6. De los compuestos siguientes: ¿cuál muestra la *menor* alteración en su secreción, por disminución del volumen del líquido extracelular?
   A) hormona liberadora de corticotropina
   B) arginina vasopresina
   C) dehidroepiandrosterona
   D) estrógenos
   E) aldosterona
7. Un varón joven acude al médico por primera vez y tiene una presión arterial de 175/110 mmHg. Se detecta alta la concentración de aldosterona circulante, pero la de cortisol es baja. El suministro de glucocorticoides disminuye la cifra de aldosterona circulante y, con ello, la presión arterial, a 140/85 mmHg. Probablemente exista alguna alteración en:
   A) hidroxilasa-17α
   B) hidroxilasa-21β
   C) hidroxiesteroide deshidrogenasa-3β
   D) aldosterona sintasa
   E) colesterol desmolasa
8. Una mujer de 32 años de edad acude por primera vez al médico y tiene una presión arterial de 155/96 mmHg. Al ser interrogada admite consumir con agrado el regaliz, por lo menos tres veces a la semana. Probablemente sea bajo su nivel de
   A) actividad de hidroxiesteroide-11β deshidrogenasa tipo 2
   B) hormona adrenocorticotrópica
   C) actividad de hidroxilasa-11β
   D) glucuronil transferasa
   E) noradrenalina
9. Además de actuar en las células, la aldosterona tiene otras funciones, como
   A) incrementar el transporte de los conductos epiteliales de sodio del citoplasma a la membrana celular
   B) no actuar en la membrana celular
   C) fijarse en un receptor en el núcleo
   D) poder activar la proteína del choque calórico
   E) fijarse también a receptores de glucocorticoides

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 2001;292:1510.

Goodman HM (editor): *Handbook of Physiology*, Section 7: *The Endocrine System*. Oxford University Press, 2000.

Larsen PR et al (editors): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Saunders, 2003.

Stocco DM: A review of the characteristics of the protein required for the acute regulation of steroid hormone biosynthesis: The case for the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:123.

White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 1994;331:250.

Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología de los huesos

CAPÍTULO

23

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Conocer la importancia de conservar la homeostasis de las concentraciones corporales de calcio y fosfato y las maneras de alcanzar tal objetivo.
- Describir los "fondos comunes" corporales de calcio, sus índices de recambio y los órganos que intervienen decisivamente para regular el desplazamiento de dicho ion entre uno y otro depósitos.
- Definir los mecanismos de absorción y excreción de calcio y fosfatos.
- Identificar las hormonas principales y otros factores que regulan la homeostasis de calcio y fosfatos, sus sitios de síntesis y los tejidos en que se manifiestan sus efectos.
- Definir la anatomía básica de los huesos.
- Identificar las células y las funciones que desempeñan en la formación y la resorción óseas.

INTRODUCCIÓN

El calcio es una molécula esencial para el envío de señales intracelulares y también desempeña otras funciones fuera de las células; por tales razones, es de importancia decisiva el control de sus concentraciones en el organismo. Los componentes del sistema que conservan la homeostasis de dicho ion incluyen tipos celulares que perciben cambios en la concentración extracelular de ese elemento y que liberan hormonas que lo regulan, así como los tejidos en los cuales se manifestarán sus efectos como los riñones, los huesos y los intestinos, los cuales reaccionan por medio de cambios en la movilización, la excreción o la captación de calcio. La regulación del metabolismo del calcio depende fundamentalmente de tres hormonas. El **1,25-dihidroxicolecalciferol** es una hormona esteroide que se forma a partir de la vitamina D por hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñones; ella tiene como acción principal incrementar la absorción de calcio en los intestinos. La **hormona paratiroidea** (**PTH**) es secretada por las glándulas paratiroideas y tiene como acción principal movilizar calcio del hueso y aumentar la excreción de fosfatos por la orina. La **calcitonina**, hormona hipocalciemiante secretada en los mamíferos de manera primaria por células en la glándula tiroides, inhibe la resorción de hueso. La función de la calcitonina al parecer no es muy importante, pero las tres hormonas tal vez actúen de modo concertado para conservar la constancia del valor de calcio en los líquidos corporales. De modo correspondiente, la homeostasis de fosfatos es de máxima trascendencia en las funciones corporales normales, en particular su inclusión en el trifosfato de adenosina (ATP), su acción como amortiguadores biológicos y su intervención como modificadores de las funciones de las proteínas. Muchos de los sistemas que regulan la homeostasis del calcio contribuyen también a la de los fosfatos, a veces de manera recíproca, situación que se analiza en este capítulo.

METABOLISMO DE CALCIO Y FÓSFORO

CALCIO

El organismo de un adulto joven contiene, en promedio, 1 110 g (27.5 mol) de calcio y, de él, 99% se ubica en el esqueleto. Una parte del calcio plasmático, cuya concentración normal es cercana a 10 mg/100 ml (5 meq/L, 2.5 mmol/L) está fijado a proteínas y, la otra parte, se halla en forma difusible (cuadro 23-1). En el capítulo 2, se expone la distribución del calcio en el interior de las células.

Precisamente el calcio ionizado libre en los líquidos corporales, desempeña una función vital de segundo mensajero (cap. 2), y es necesario para la coagulación de la sangre, la contracción de los músculos y la función de los nervios. La disminución del calcio extracelular ejerce un efecto excitador neto en células nerviosas y musculares *in vivo* (caps. 4 y 5); el resultado es la **tetania hipocalciémica**, la cual se caracteriza por espasmos extensos de los músculos de fibra estriada, que abarcan en particular aquéllos de las extremidades y la laringe. El laringoespasmo puede ser tan intenso que obstruya las vías respiratorias y cause asfixia letal. El calcio también interviene de manera imprescindible en la coagulación de la sangre (cap. 32), pero tendría que aparecer tetania mortal *in vivo* si disminuyera su valor al grado de que esa reacción no se produjera.

La magnitud de la fijación de calcio por parte de proteínas plasmáticas es proporcional a la cantidad de ellas en el plasma; por esa razón, es importante conocer ese nivel cuando se evalúe el calcio plasmático total. Otros electrólitos y el pH también participan en la cifra de calcio libre. Por ejemplo, aparecen manifestaciones de tetania con concentraciones de calcio total más altas, si la persona muestra hiperventilación y con ello tiende a la alcalosis, es decir, incremento del pH plasmático. Cuando surge tal situación (pH alto), hay mayor ionización de las proteínas plasmáticas y, de esa manera, se cuenta con más aniones proteínicos para ligarse al calcio.

CUADRO 23-1 Distribución (mmol/L) del calcio en el plasma normal del humano

Calcio total difusible		**1.34**
Ionizado (Ca^{2+})	1.18	
En complejo con HCO_3^-, citrato, etc.	0.16	
Calcio total no difusible (fijado a proteína)		**1.16**
Fijado a albúmina	0.92	
Fijado a globulina	0.24	
Calcio plasmático total		**2.50**

Este elemento en los huesos se encuentra de dos maneras: como "reservorio" de intercambio fácil y como depósito común de mayor magnitud del mineral estable cuyo intercambio es lento. El calcio en los huesos es modificado por dos sistemas homeostáticos interactuantes, pero independientes. Uno de ellos regula el calcio plasmático e interviene en el desplazamiento de unos 500 mmol de calcio al día, los cuales salen y entran del reservorio de intercambio fácil en los huesos (fig. 23-1). El otro sistema abarca la remodelación ósea, por la interacción constante de la resorción y el depósito de hueso (véase el párrafo siguiente).

Sin embargo, el intercambio del ion entre el plasma y el depósito común estable es sólo de unos 7.5 mmol/día.

El calcio es transportado a través del borde "en cepillo" de las células epiteliales del intestino, por medio de conductos conocidos como potenciales transitorios de receptor de tipo 6 vanilloide (TRPV6), y se fija a una proteína intracelular conocida como calbindina-D_{9k}; ésta tiene como función secuestrar el calcio absorbido para no alterar los procesos de señalización epitelial en los cuales participa dicho ion. Según tal esquema, el calcio absorbido llega a la membrana basolateral de la célula epitelial y en ese sitio es transportado a la corriente sanguínea por un cambiador de sodio/calcio (NCX1) o por una ATPasa dependiente de calcio. A pesar de ello, datos de estudios recientes indican que persiste la captación moderada de calcio en los intestinos, incluso

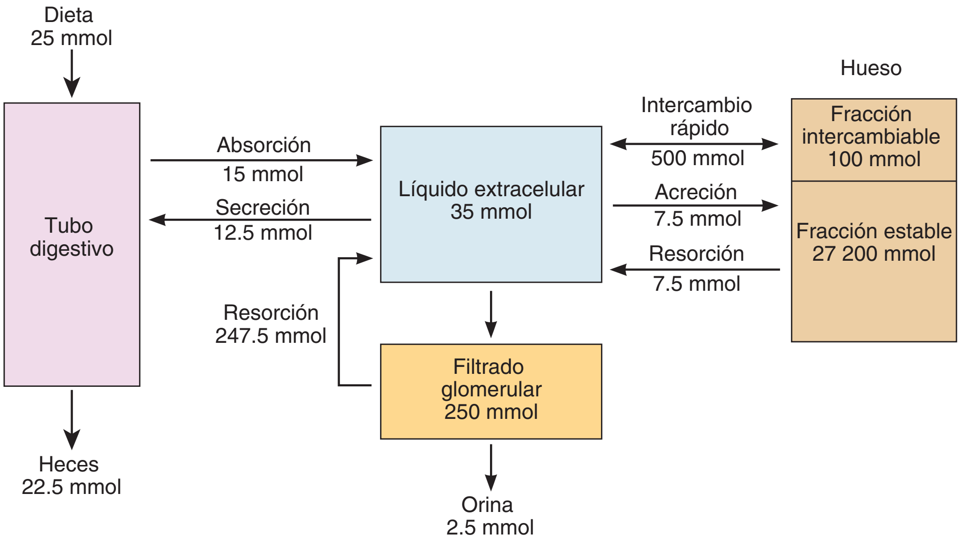


FIGURA 23-1 Metabolismo de calcio en el ser humano adulto. La ingestión típica diaria de 25 mmol de calcio (1 000 mg) se reparte entre varios compartimentos corporales. ECF, líquido extracelular.

si no están presentes TRPV6 y calbindina-D_{9k}, lo cual sugiere que quizás intervienen otras vías en este fenómeno crítico. El proceso global de transporte es regulado por el 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase adelante); aún más, conforme aumenta la captación de calcio, las cifras de esta variante de la vitamina D disminuyen, en reacción a la hipercalciemia.

El calcio plasmático es filtrado en los riñones, pero del líquido de filtración se resorben 98 a 99% de dicho elemento. En promedio, 60% de la resorción se produce en los túbulos proximales y el resto en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal. La resorción en este último depende del conducto TRPV5 vinculado con el conducto TRPV6 expuesto, y cuya expresión es controlada por la hormona paratiroidea.

FÓSFORO

El fosfato es parte del trifosfato de adenosina, el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el 2,3-difosfoglicerato, de muchas proteínas y otros compuestos vitales. La fosforilación y la desfosforilación de proteínas intervienen en la regulación de la función celular (cap. 2); por ello, no es de sorprender, a semejanza del calcio, la presencia de una regulación muy precisa en el metabolismo de los fosfatos. El fósforo total en el organismo es de 500 a 800 g (16.1 a 25.8 mol) y, de esa cantidad, 85 a 90% se encuentra en los huesos. El fósforo total en plasma comprende unos 12 mg/100 ml; de éste, 66% se localiza en compuestos orgánicos y el resto es fósforo inorgánico (P_i), más bien como PO_4^{3-}, HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. La cantidad de fósforo que penetra normalmente a los huesos es de unos 3 mg/kg/día (97 μmol), y sale una cantidad equivalente por medio de la resorción.

El fósforo inorgánico en el plasma es filtrado en los glomérulos y, de la porción filtrada, se resorbe 85 a 90%. Gran parte de la resorción se hace por transporte activo en el túbulo proximal y en él participan dos cotransportadores dependientes de fósforo inorgánico dependiente de sodio, el NaPi-IIa y el NaPi-IIc. El primer cotransportador es inhibido de manera poderosa por la hormona paratiroidea que origina su internalización y desintegración; con ello, disminuye la resorción del fósforo inorgánico en riñones (véase adelante).

El fósforo inorgánico se absorbe en duodeno e intestino delgado. Es captado por un transportador similar al que actúa en los riñones, NaPi-IIb, el cual se vale de la concentración baja de sodio intracelular establecida por la ATPasa de sodio y potasio en la membrana basolateral de células del epitelio intestinal, a la carga de fósforo inorgánico contra su gradiente de concentración. Sin embargo, se desconoce la vía por la cual sale el fósforo inorgánico y pasa a la corriente sanguínea. Muchos estímulos que intensifican la absorción de calcio, entre ellos 1,25-dihidroxicolecalciferol, también aumentan la absorción del fósforo mencionado, por medio del incremento en la expresión del transportador comentado (NaPi-IIb).

VITAMINA D E HIDROXICOLECALCIFEROLES

PROPIEDADES QUÍMICAS

El transporte activo de calcio y fosfatos desde los intestinos lo intensifica un metabolito de la **vitamina D**. Se utiliza el término "vitamina D" para nombrar un grupo de esteroles muy afines que se generan por acción de la luz ultravioleta en algunas provitaminas (fig. 23-2). La vitamina D_3, llamada también colecalciferol, se produce en la piel de los mamíferos a partir del 7-dehidrocolesterol, por la acción de la luz solar. La reacción incluye la formación rápida de previtamina D_3 que es transformada más lentamente en vitamina D_3; esta última y sus derivados hidroxilados son transportados al plasma, fijados a una globulina mediante una proteína de unión de vitamina D (DBP). El organismo también recibe la vitamina por medio de los alimentos.

La vitamina D_3 es metabolizada por enzimas que pertenecen a la superfamilia del citocromo P450 (CYP) (caps. 1 y 29). En el hígado, dicha vitamina es convertida en **25-hidroxicolecalciferol** (calcidiol, 25-OHD_3); en las células de los túbulos proximales de los riñones, la sustancia mencionada es convertida en el metabolito más activo, el **1,25-dihidroxicolecalciferol**, llamado también calcitriol o 1,25-$(OH)_2D_3$. Dicha sustancia también es elaborada en la placenta, en los queratinocitos de la piel y por los macrófagos. El valor plasmático normal de 25-hidroxicolecalciferol es aproximadamente de 30 ng/ml y, el de 1,25-dihidroxicolecalciferol, de 0.03 ng/ml (aproximadamente 100 pmol/L). En los riñones también se produce el metabolito menos activo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol (fig. 23-2).

MECANISMO DE ACCIÓN

El 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la expresión de diversos productos génicos que intervienen en el transporte de calcio y su biotransformación a través de su receptor, el cual actúa como un regulador transcriptivo, unido a su ligando. Un grupo es la familia de proteínas de la **calbindina-D**; son miembros de la superfamilia de tropinina C de proteínas fijadoras de calcio, que también incluye la calmodulina (cap. 2). Las calbindinas-D se detectan en intestino, cerebro y riñones humanos. En el epitelio intestinal y otros tejidos, se observa inducción de dos calbindinas: la D_{9k} y la D_{28k}, con pesos moleculares de 9 000 y 28 000, respectivamente. El 1,25-dihidroxicolecalciferol también aumenta el número de moléculas de ATPasa de calcio y de TRPV6 en las células intestinales y, con ello, intensifica la capacidad global para la absorción del calcio de los alimentos.

Además de incrementar la absorción de calcio por el intestino, el 1,25-dihidroxicolecalciferol facilita su resorción en riñones al elevar la expresión de TRPV5 en los túbulos proximales, al intensificar la actividad sintética de los osteoblastos y al ser necesario para la calcificación normal de la matriz ósea (recuadro clínico 23-1). La estimulación de los osteoblastos origina un incremento secundario en la actividad de los osteoclastos (véase adelante).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS

Al parecer no existe una regulación precisa en la síntesis de 25-hidroxicolecalciferol; sin embargo, la elaboración de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones, fenómeno catalizado por la hidroxilasa 1α renal, es regulada por un mecanismo de retroalimentación, por las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfatos (fig. 23-3). Si es alto el valor de calcio en plasma, se

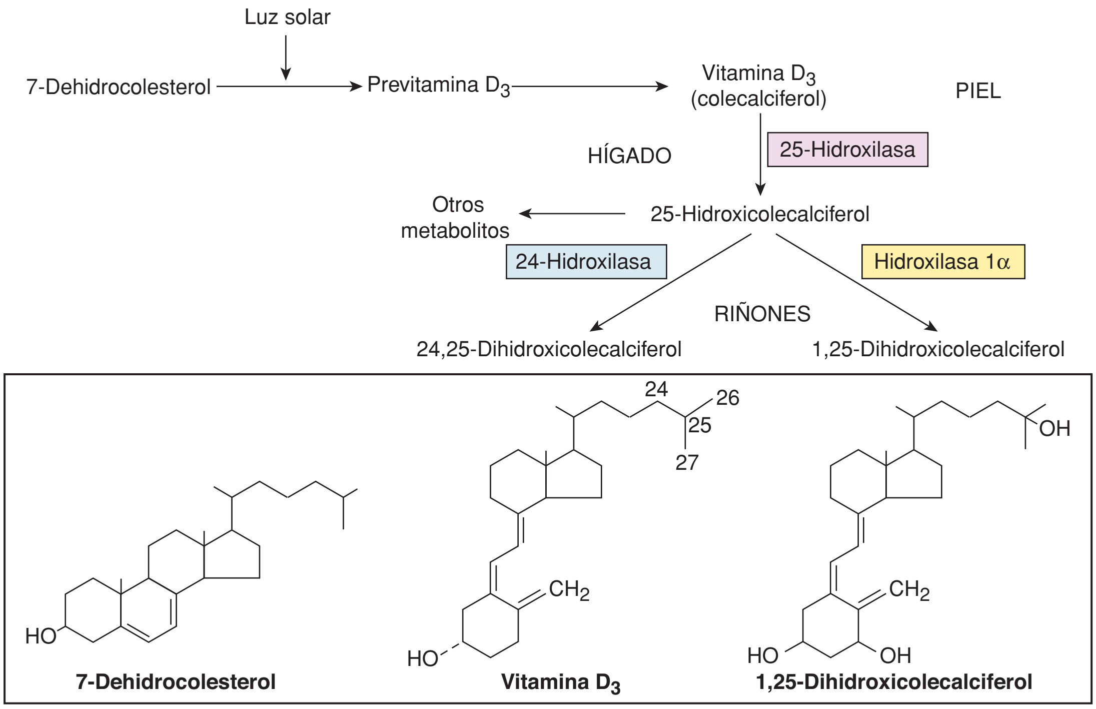

Luz solar
7-Dehidrocolesterol
Previtamina D_3
Vitamina D_3 (colecalciferol)
PIEL
HÍGADO
25-Hidroxilasa
Otros metabolitos
25-Hidroxicolecalciferol
24-Hidroxilasa
Hidroxilasa 1α
RIÑONES
24,25-Dihidroxicolecalciferol
1,25-Dihidroxicolecalciferol
HO
7-Dehidrocolesterol
24
26
25
27
CH_2
HO
Vitamina D_3
OH
CH_2
HO
OH
1,25-Dihidroxicolecalciferol

FIGURA 23-2 **Formación e hidroxilación de la vitamina D_3.** En el hígado, se produce la 25-hidroxilación y en los riñones acaecen otras hidroxilaciones. En el recuadro inferior, se incluyen las fórmulas del 7-dehidrocolesterol, la vitamina D_3 y el 1,25-dihidroxicolecalciferol.

produce poco 1,25-dihidroxicolecalciferol y los riñones generan en vez de él, un metabolito relativamente inactivo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol; este efecto del calcio en la generación de 1,25-dihidroxicolecalciferol es el mecanismo que desencadena la adaptación de la absorción del mineral en el intestino (véase apartado previo). Por el contrario, la expresión de hidroxilasa 1α es estimulada por la hormona paratiroidea y, cuando disminuye

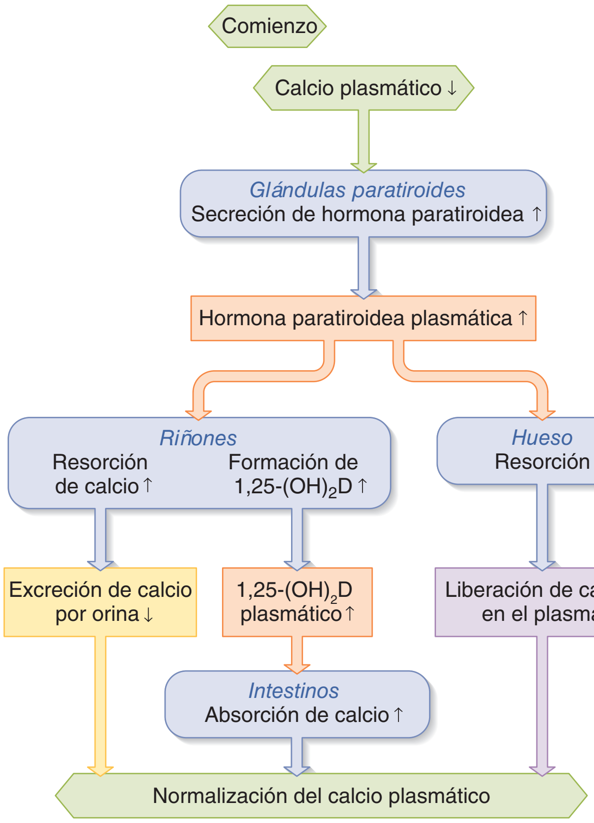

Comienzo
Calcio plasmático ↓
Glándulas paratiroides
Secreción de hormona paratiroidea ↑
Hormona paratiroidea plasmática ↑
Riñones
Resorción de calcio ↑
Formación de 1,25-$(OH)_2D$ ↑
Hueso
Resorción ↑
Excreción de calcio por orina ↓
1,25-$(OH)_2D$ plasmático ↑
Liberación de calcio en el plasma ↑
Intestinos
Absorción de calcio ↑
Normalización del calcio plasmático

FIGURA 23-3 **Efectos de la hormona paratiroidea y el 1,25-dihidroxicolecalciferol en la homeostasis total de calcio corporal.** Las hormonas mencionadas también intervienen en la regulación de los valores circulantes de fosfato. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology,* 10th ed. McGraw-Hill, 2006.)

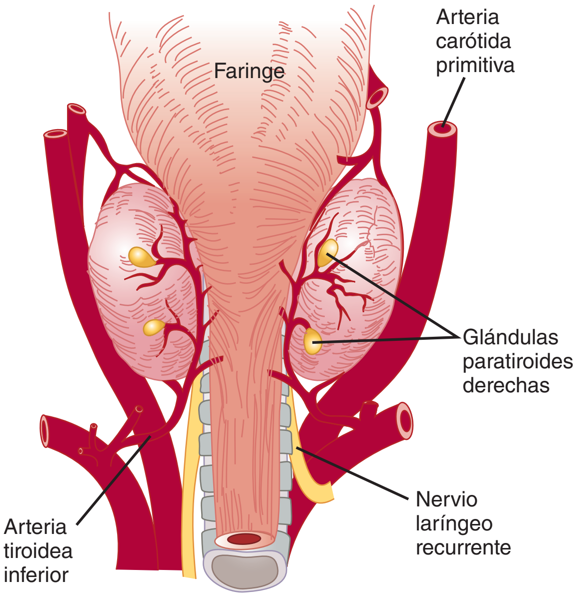

Arteria carótida primitiva
Faringe
Glándulas paratiroides derechas
Nervio laríngeo recurrente
Arteria tiroidea inferior

FIGURA 23-4 **Glándulas paratiroides del ser humano vistas desde la cara posterior.**

RECUADRO CLÍNICO 23-1

Raquitismo y osteomalacia

La hipovitaminosis D causa calcificación deficiente de la matriz ósea y la enfermedad llamada **raquitismo** en niños y **osteomalacia** en adultos.

A pesar de la necesidad de 1,25-dihidroxicolecalciferol para la mineralización normal de la matriz mencionada, el problema principal en este trastorno es que no llegan suficientes cantidades de calcio y fosfatos a los sitios de mineralización. El cuadro clínico totalmente desarrollado en niños se caracteriza por debilidad y arqueamiento de huesos de las extremidades inferiores, alteraciones de dientes e hipocalciemia. En adultos, el problema no es tan manifiesto. Era un trastorno bastante frecuente cuando en las ciudades neblinosas las personas no recibían cantidades adecuadas de rayos solares, pero hoy en día esta anomalía depende más a menudo de la ingestión inadecuada de las provitaminas, en las cuales actúa la luz solar en la piel. Dichos casos mejoran con el suministro de vitamina D. El trastorno también puede ser causado por mutaciones inactivadoras del gen de la hidroxilasa 1α renal, y en esta situación no hay respuesta a la vitamina D, pero sí una reacción normal al 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo tipo I resistente a vitamina D**). En casos infrecuentes, quizá prevenga de mutaciones inactivadoras del gen del receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo de tipo II resistente a vitamina D**) y, en este caso, surge una respuesta deficiente a la vitamina D y al 1,25-dihidroxicolecalciferol.

el nivel de calcio en plasma, aumenta la secreción de esta hormona. Asimismo, la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol aumenta cuando las concentraciones plasmáticas de fosfatos son bajos y es inhibida si dichos niveles son altos, por un efecto inhibidor directo de los fosfatos en la enzima mencionada (hidroxilasa 1α). Se logra control adicional de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol por el efecto directo de retroalimentación negativa del metabolito en la hidroxilasa 1α, por retroalimentación positiva en la formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol y por acción directa en la glándula paratiroides para impedir la expresión de su hormona (hormona paratiroidea).

En fecha reciente, se ha descubierto que una proteína "antienvejecimiento" llamada Cloto α (nombre de la hija de Zeus en la mitología griega que devanaba el hilo de la vida de los hombres), interviene de manera importante en la homeostasis del calcio y el fósforo, en parte por efectos recíprocos en las concentraciones de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Los ratones con deficiencia de Cloto α mostraron aceleración del envejecimiento, disminución de la densidad de minerales en huesos, calcificaciones e hipercalciemia e hiperfosfatemia. La proteína mencionada interviene de manera importante en la estabilización del sitio de las proteínas de la membrana, que son importantes en la resorción de calcio y fosfato, como TRPV5 y ATPasa de sodio y potasio. De modo similar, la Cloto α intensifica la actividad de otro elemento, el factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23), en su receptor. El factor comentado disminuye la expresión de NaPi-IIa y de NaPi-IIc en riñones e inhibe la producción de hidroxilasa 1α, con lo cual reduce los valores de 1,25-dihidroxicolecalciferol (recuadro clínico 23-1).

GLÁNDULAS PARATIROIDES

ANATOMÍA

Los seres humanos casi siempre tienen cuatro glándulas paratiroides: dos dentro de los polos superiores de la tiroides, y dos en los polos inferiores (fig. 23-4). Cada glándula paratiroides es un disco con abundantes vasos, de 3 por 6 por 2 mm, el cual contiene dos tipos de células (fig. 23-5). Las **células principales** abundantes, que presentan un notable aparato de Golgi y, además, retículo endoplásmico y gránulos secretores, que sintetizan y secretan la **hormona paratiroidea** (**PTH**). Las **células oxífilas**, de mayor tamaño y en menor cantidad, contienen gránulos oxífilos y numerosas mitocondrias en su citoplasma. En seres humanos, son escasas dichas células antes de la pubertad, pero después de ella aumenta su número. Se desconoce su función. Las consecuencias de la pérdida de las glándulas paratiroides se exponen en el recuadro clínico 23-2.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA HORMONA PARATIROIDEA

En seres humanos, esta hormona es un polipéptido lineal con peso molecular de 9 500 que contiene 84 residuos aminoácidos (fig. 23-6). Se sintetiza como parte de una molécula de mayor tamaño que contiene 115 residuos aminoácidos (**preproPTH**). Al penetrar dicha molécula grande en el retículo endoplásmico, una secuencia determinante o líder se separa de la terminación amino, para formar el polipéptido de 90 aminoácidos, **proPTH**. En el aparato de Golgi, seis residuos adicionales (aminoácidos) son separados de la terminación amino de proPTH, y el polipéptido de 84 aminoácidos hormona paratiroidea es "empacado" en gránulos secretores y liberado como el principal producto secretado por las células principales.

La cifra plasmática normal de hormona paratiroidea intacta es de 10 a 55 pg/ml; su semivida es de 10 min, aproximadamente, y el polipéptido secretado es desdoblado rápidamente por las células de Kupffer en el hígado, en fragmentos que tal vez sean biológicamente inactivos. La siguiente fase es la eliminación de hormona paratiroidea y los fragmentos mencionados por los riñones. Se han diseñado técnicas de inmunoensayo actuales que correspondan a hormona paratiroidea sólo para medir su forma madura (1-84), y no los fragmentos mencionados con el propósito de tener una cuantificación precisa de dicha hormona "activa".

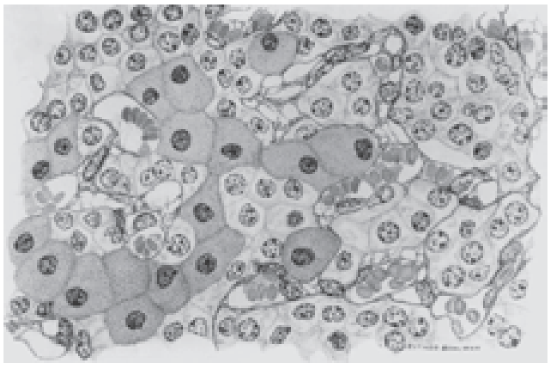


FIGURA 23-5 **Imagen histológica de las paratiroides humanas.** (Imagen reproducida a la mitad, de × 960). Las células pequeñas son las principales; las células grandes con puntos (en particular se destacan en el ángulo inferior izquierdo de la imagen) son las oxífilas. (Con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. Sanders, 1986.)

RECUADRO CLÍNICO 23-2

Efectos de la paratiroidectomía

En ocasiones, durante operaciones en la glándula tiroides, se produce inadvertidamente la paratiroidectomía, que tiene graves consecuencias porque la hormona paratiroidea es esencial para la vida. Después de la extirpación comentada, disminuye de modo constante el nivel plasmático de calcio. Surgen signos de hiperexcitabilidad neuromuscular seguidos por un cuadro clínico totalmente desarrollado de tetania hipocalciémica (véase antes). Los valores plasmáticos de fosfatos casi siempre aumentan a medida que disminuyen los de calcio. Por lo regular, los síntomas aparecen dos o tres días después de la operación, pero quizá no lo hagan durante algunas semanas o más. Se pueden aplicar inyecciones de hormona paratiroidea para corregir las anomalías bioquímicas y, así, desaparecen los síntomas. Con las sales de calcio inyectables, también se obtiene alivio temporal. Los signos de la tetania en seres humanos incluyen el **signo de Chvostek**, contracción rápida de músculos faciales ipsolaterales, que se desencadena al percutir el trayecto del nervio facial en el ángulo del maxilar inferior y, el **signo de Trousseau**, espasmo de los músculos de la extremidad superior, el cual origina flexión de la muñeca y el pulgar con extensión de los demás dedos. En personas con tetania de poca intensidad en quienes no se manifiestan los espasmos, a veces se obtiene el signo de Trousseau al ocluir la circulación durante unos minutos por medio del manguito de un esfigmomanómetro.

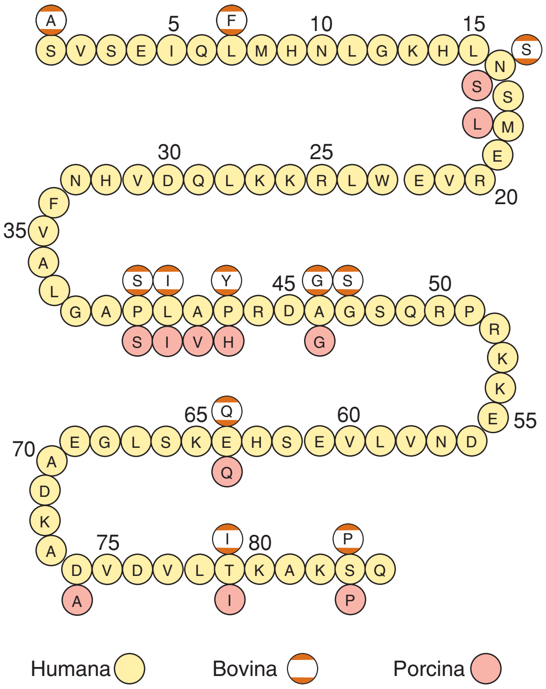


FIGURA 23-6 **Hormona paratiroidea.** Los símbolos que se encuentran por arriba y por debajo de la hormona humana indican los sitios donde difieren los residuos aminoácidos en las hormonas bovina y porcina. (Con autorización de Keutmann HT, et al: Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. Biochemistry 1978; 17:5723. Copyright © 1978 by the American Chemical Society.)

RECUADRO CLÍNICO 23-3

Enfermedades por exceso de hormona paratiroidea

El hiperparatiroidismo causado por inyecciones de extracto paratiroideo en animales o por hipersecreción de un tumor funcional en paratiroides en seres humanos, se caracteriza por hipercalciemia e hiperfosfatemia. Las personas con adenomas secretores de hormona paratiroidea casi nunca tienen síntomas y el trastorno se detecta cuando se mide el calcio plasmático, durante una exploración física corriente. Sin embargo, surgen cambios pequeños de la personalidad y a veces se forman cálculos renales de calcio. En situaciones como nefropatías crónicas y raquitismo, en las cuales por largo tiempo disminuye la cifra de calcio plasmático, la estimulación de las glándulas paratiroides ocasiona hipertrofia compensadora en ellas e hiperparatiroidismo secundario. La concentración plasmática de calcio disminuye en las nefropatías crónicas, sobre todo porque los riñones enfermos pierden su habilidad para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por último, las mutaciones en el gen del receptor de calcio, CaR, originan cambios previsibles a largo plazo en la calciemia. Las personas heterocigotas respecto de las mutaciones inactivadoras tienen hipercalciemia hipocalciúrica benigna familiar, trastorno en que hay un incremento moderado a largo plazo de la calciemia, por la inhibición retroalimentaria de la secreción de hormona paratiroidea, cuando disminuye el nivel de calcio. Las concentraciones de hormona paratiroidea plasmáticas son normales o incluso altas. Sin embargo, los niños homocigotos respecto de las mutaciones inactivadoras terminan por mostrar en fase neonatal hiperparatiroidismo primario grave. Por lo contrario, las personas con mutaciones que incrementan la función del gen mencionado muestran hipocalciemia hipercalciúrica familiar, por la mayor sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio plasmático.

ACCIONES

La hormona paratiroidea actúa de manera directa en los huesos con el objeto de incrementar su resorción y movilizar calcio. Además de aumentar el valor plasmático de dicho ion, la hormona acrecienta la excreción de fosfatos por la orina y, como consecuencia, disminuye la concentración de ellos en plasma; dicha **acción fosfatúrica** depende de la disminución de la resorción de fosfato a través de los efectos en NaPi-IIa en los túbulos proximales, como se expuso en párrafos anteriores. La hormona paratiroidea también intensifica la resorción de calcio en los túbulos distales, a pesar de que en la orina la excreción de dicho ion suele aumentar en el hiperparatiroidismo, porque el incremento en la carga de calcio filtrado rebasa el efecto en la resorción (recuadro clínico 23-3). La hormona paratiroidea también intensifica la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, y éste aumenta la absorción de calcio en el intestino. En una escala cronológica más larga, la hormona paratiroidea estimula osteoblastos y osteoclastos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Hoy en día, se acepta la posible existencia de un mínimo de tres receptores distintos de hormona paratiroidea; uno también fija la proteína relacionada con esta última (PTHrP; véase adelante) y se le conoce como receptor de hPTH/PTHrP. Un segundo receptor, el PTH2 (hPTH2-R), no se liga al PTHrP y se encuen-

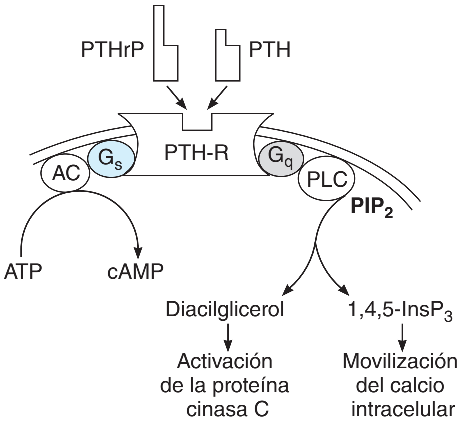

PTHrP
PTH
PTH-R
AC
G_s
G_q
PLC
PIP_2
ATP
cAMP
Diacilglicerol
1,4,5-InsP_3
Activación de la proteína cinasa C
Movilización del calcio intracelular

FIGURA 23-7 Vías de transducción de señales activadas por la hormona paratiroidea o por la fijación de proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) al receptor hPTH/hPTHrP. Aumenta el nivel intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) por medio de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (Gs) y adenilil ciclasa (AC). Las concentraciones de diacilglicerol y de trifosfato de inositol (IP$_3$) (1,4,5-InsP$_3$) aumentan por intervención de G$_q$ y fosfolipasa C (PLC). PIP$_2$, 4,5-difosfato de fosfatidilinositol; ATP, trifosfato de adenosina. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (editors): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.)

tra en cerebro, placenta y páncreas. Además, hay datos acerca de un tercer receptor, el CPTH, que reacciona con la terminación carboxil y no con la amino de la hormona paratiroidea. Los primeros dos receptores se acoplan a la proteína G heterotrimérica estimuladora (G$_s$) y, a través de ésta, activan la adenilil ciclasa e incrementan la concentración intracelular de cAMP. El receptor hPTH/PTHrP también activa la fosfolipasa C (PLC) a través de G$_q$, aumenta la cifra intracelular de calcio y también activa la proteína cinasa C (fig. 23-7). Sin embargo, no se sabe la manera como estos segundos mensajeros modifican el calcio en los huesos.

En la enfermedad llamada **seudohipoparatiroidismo**, surgen los síntomas y los signos del hipoparatiroidismo, pero el valor circulante de la hormona en cuestión es normal o alto. Los tejidos no reaccionan a la hormona y, por ello, se piensa que es un trastorno centrado en el receptor. Se conocen dos modalidades; en la más frecuente, surge una disminución congénita de 50% de la actividad de la proteína G heterotrimérica estimuladora y la hormona paratiroidea no genera un incremento normal en la concentración de cAMP. Otra modalidad distinta y menos frecuente incluye una respuesta de cAMP, pero la acción fosfatúrica de la hormona es deficiente.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El calcio ionizado circulante actúa de manera directa en las glándulas paratiroides por un mecanismo de retroalimentación negativa con el objeto de regular la secreción de su hormona (la hormona paratiroidea; fig. 23-8). El elemento clave de dicha regulación es el receptor de calcio (CaR) de la membrana celular. La activación de dicho receptor acoplado a proteína G origina en muchos tejidos "recambio" (producción) de fosfoinositida. En las paratiroides, su activación inhibe la secreción de hormona paratiroidea. De ese modo, si son altas las concentraciones de calcio en plasma, hay inhibición de la secreción de hormona paratiroidea y se deposita calcio en los huesos; si el valor es bajo, aumenta la secreción de la hormona y se moviliza calcio de los huesos.

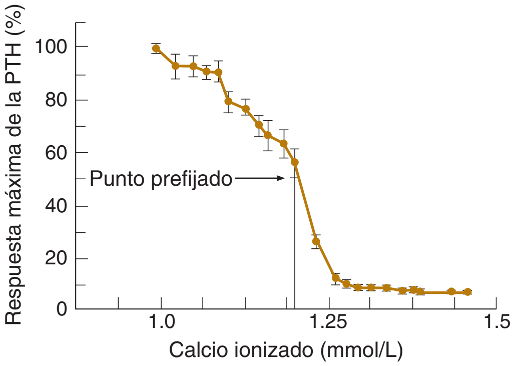


FIGURA 23-8 Relación entre la concentración plasmática de calcio y la respuesta a hormona paratiroidea (PTH) en seres humanos. El punto prefijado es la concentración plasmática de calcio a la cual se produjo la mitad de la respuesta máxima (1.2 mmol/L). (Con autorización de Brown E: Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell functions, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. Physiol Rev 1991;71;371.)

El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa de manera directa en las glándulas paratiroides para reducir el mRNA de preproPTH. La mayor concentración plasmática de fosfatos estimula la secreción de hormona paratiroidea al disminuir los valores plasmáticos de calcio libre e impedir la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. También se necesita magnesio para conservar las respuestas secretoras paratiroideas normales. El decremento de la liberación de hormona paratiroidea, además de la menor respuesta de los órganos "efectores" a su acción, explica la hipocalciemia que a veces aparece en la hipomagnesiemia (recuadros clínicos 23-2 y 23-3).

PROTEÍNA RELACIONADA CON HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP)

Ésta, la cual también posee actividad de hormona paratiroidea, es producida por muchos tejidos en el organismo. Posee 140 residuos aminoácidos, en comparación con 84 de hormona paratiroidea, y es codificada por un gen del cromosoma humano 12, en tanto la hormona paratiroidea lo es por otro gen en el cromosoma 11. La proteína relacionada con hormona paratiroidea y la PTH tienen notable homología en sus terminaciones amino y ambas se fijan al receptor hPTH/PTHrP, aunque sus efectos fisiológicos son totalmente diferentes. Cabría buscar una explicación de lo anterior a pesar de que se fijen al mismo receptor. Por una parte, la proteína relacionada con hormona paratiroidea es básicamente un factor paracrino, y actúa en un punto muy cercano al punto en que es producido; tal vez la hormona paratiroidea circulante no llegue a algunos de esos sitios (por lo menos). En segundo término, pueden surgir diferencias conformacionales leves, al unirse hormona paratiroidea, y no proteína relacionada con hormona paratiroidea a su receptor, a pesar de sus semejanzas estructurales. Otra posibilidad sería la acción de una hormona o de la otra en otros receptores más selectivos.

La proteína relacionada con hormona paratiroidea posee un efecto notable en el crecimiento y el desarrollo del cartílago en el feto. Los ratones en los cuales se han eliminado ambos alelos del gen de la proteína relacionada con hormona paratiroidea, muestran graves deformidades esqueléticas y mueren poco después de nacer. Por otra parte, en animales normales, los condrocitos estimulados por dicha hormona proliferan y se inhibe su diferenciación terminal. La PTHrP también es expresada en el cerebro y, en él, algunos datos indican que inhibe el daño excitotóxico en las neuronas en desarrollo. Además hay pruebas de su intervención en el transporte de calcio en la placenta. Se identifica también la proteína relacionada con hormona paratiroidea en los queratinocitos de la piel, en el músculo de fibra lisa y en los dientes; en ellos, ésta se identifica en el epitelio del esmalte que recubre cada pieza dental. Si no aparece proteína relacionada con hormona paratiroidea, no hay erupción de dichas piezas.

HIPERCALCIEMIA DE LOS CÁNCERES

La hipercalciemia es una complicación metabólica frecuente de los cánceres. En promedio, 20% de quienes la presentan tiene metástasis en huesos, las cuales originan dicho exceso de calcio por erosión ósea (**hipercalciemia osteolítica local**). Los datos sugieren que dicha erosión es producida por prostaglandinas como la E_2, elaboradas por el tumor. La hipercalciemia en el 80% restante de los pacientes depende de mayores valores circulantes de la proteína relacionada con hormona paratiroidea (**hipercalciemia humoral de los cánceres**). Entre las neoplasias que originan la hipersecreción, están las de glándulas mamarias, riñones, ovarios y piel.

CALCITONINA

ORIGEN

En perros, la perfusión de la región tiroparatiroidea con soluciones que tengan grandes concentraciones de calcio hace que disminuya el valor de este ion en plasma periférico, y después del daño de la región mencionada, las infusiones intravenosas de soluciones de calcio incrementan todavía más la calciemia, en comparación con lo observado en animales testigo. Las observaciones anteriores y otras más permitieron identificar que la hormona hipocalciémica y también la hipercalciémica eran secretadas por estructuras del cuello. Aquélla con la primera acción recibía el nombre de **calcitonina**; en animales, ésta es elaborada por las **células parafoliculares** de la tiroides, las cuales también se conocen como células claras o C.

ESTRUCTURA

La calcitonina humana tiene un peso molecular de 3 500 y contiene 32 residuos aminoácidos (fig. 23-9). Gran parte del mRNA transcrito desde el gen de **calcitonina** es "procesado" hasta convertirlo en un mRNA diferente, en el sistema nervioso, de modo que se forma **péptido relacionado con el gen de calcitonina** (**CGRP**) y no la calcitonina (cap. 4).

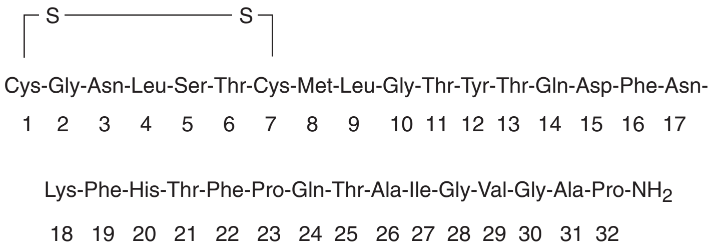

S
S
Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro-NH2
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

FIGURA 23-9 Calcitonina humana. La secuencia incluye las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos que la constituyen.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La secreción de calcitonina aumenta cuando la glándula tiroides es expuesta a una concentración de calcio plasmático de 9.5 mg/100 ml, en promedio. Por arriba de dicha cifra, la calcitonina plasmática guarda proporción directa con la calciemia. Los agonistas adrenérgicos β, la dopamina y los estrógenos también estimulan la secreción de calcitonina. Según señalamientos, la gastrina, la colecistocinina (CCK), el glucagon y la secretina estimulan la secreción de calcitonina, pero el estímulo más potente es la gastrina (cap. 26). Como consecuencia, las concentraciones de calcitonina en plasma aumentan en el síndrome de Zollinger-Ellison y en la anemia perniciosa (cap. 26). Sin embargo, la dosis de gastrina necesaria para estimular la secreción de calcitonina es suprafisiológica y no surge después de la ingestión de alimentos en sujetos normales, de modo que quizás el calcio alimenticio en el intestino no induzca la secreción de una hormona hipocalciemiante antes de absorber dicho ion. Sea como sea, las acciones de las calcitoninas son breves porque su semivida es menor de 10 min en seres humanos.

ACCIONES

En huesos y riñones, se identifican receptores de calcitonina; esta última reduce los valores de calcio y fosfatos circulantes; su efecto hipocalciemiante lo logra por inhibición de la resorción de hueso, acción que es directa, y la hormona inhibe *in vitro* la actividad de los osteoclastos; también incrementa la excreción de calcio por la orina.

No se sabe a ciencia cierta la acción fisiológica de la calcitonina. Es poca la cantidad de ella en la glándula tiroides humana; después de la extirpación de esta última, la densidad ósea y la calciemia son normales, en la medida en que se encuentren intactas las glándulas paratiroides. Si se inyecta una carga de calcio después de extirpar la glándula tiroides, se detectarán únicamente anomalías transitorias en el metabolismo de dicho ion; esto tal vez se explique en parte porque los tejidos diferentes de aquél de la tiroides secretan calcitonina. Sin embargo, hay aceptación general de que la hormona en cuestión ejerce escaso efecto perdurable en la cifra de calcio plasmático en animales y seres humanos adultos. Además, a diferencia de la hormona paratiroidea y del 1,25-dihidroxicolecalciferol, al parecer la calcitonina no participa en la homeostasis de fosfatos. Aún más, las personas con carcinoma medular de la glándula tiroidea tienen un valor altísimo de calcitonina circulante, pero ningún síntoma atribuible de modo directo a la hormona, y sus huesos son esencialmente normales. No se ha descrito síndrome alguno causado por deficiencia de calcitonina. Sujetos jóvenes secretan mayor cantidad de la hormona y ésta tal vez participe en el desarrollo del esqueleto. Además, quizá proteja los huesos de la embarazada contra la pérdida excesiva de calcio durante la gestación. Las reservas de calcio disminuyen de modo importante por la formación ósea en el lactante y el amamantamiento y, en el embarazo, aumentan las concentraciones plasmáticas de 1,25-dihidroxicolecalciferol; se originaría mayor pérdida ósea en la mujer si no hubiera inhibición simultánea de la resorción ósea, por el incremento en la cifra de calcitonina plasmática.

RESUMEN

Se presenta un resumen de las acciones de las tres hormonas principales que regulan la concentración plasmática de calcio. La hormona paratiroidea (PTH) incrementa el valor de dicho ion al movilizarlo desde los huesos; aumenta la resorción de calcio en riñones, pero tal fenómeno tal vez sea "superado" por el incremento en la cantidad de calcio filtrado. También intensifica la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol y esta sustancia aumenta la absorción de calcio en los intestinos y la resorción de dicho ion en riñones. La calcitonina impide la resorción ósea e incrementa la cantidad de calcio en la orina.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y AGENTES HUMORALES EN EL METABOLISMO DE CALCIO

Algunas hormonas, además del 1,25-dihidroxicolecalciferol, la hormona paratiroidea y la calcitonina modifican el metabolismo del calcio. Los **glucocorticoides** disminuyen las concentraciones de calcio plasmático al impedir la formación y la actividad de los osteoclastos, pero a la larga causan osteoporosis al disminuir la formación de hueso e incrementar su resorción; el primer fenómeno lo producen al evitar la síntesis proteínica en los osteoblastos. También disminuyen la absorción de calcio y fosfato en los intestinos y aumentan la excreción de los dos iones por los riñones. El decremento de la calciemia intensifica la secreción de hormona paratiroidea y así se facilita la resorción ósea. La **hormona de crecimiento** incrementa la excreción de calcio por la orina, pero intensifica la absorción de dicho ion en los intestinos, y este último efecto tal vez sea mayor en comparación con el observado en su excreción, con lo cual el equilibrio resultante de calcio es positivo. El factor I insuliniforme de crecimiento (IGF-I) producido por la acción de la hormona de crecimiento, estimula la síntesis proteínica en los huesos. Como se destaca en otros párrafos, las **hormonas tiroideas** pueden causar hipercalciemia, hipercalciuria y, en algunos casos, osteoporosis. Esta última alteración puede evitarse mediante los **estrógenos**, los cuales bloquean los efectos estimulantes de algunas citocinas en los osteoclastos. La **insulina** incrementa la formación de hueso, pero en la diabetes no tratada se observa pérdida notable de dicho tejido.

FISIOLOGÍA DEL HUESO

El hueso es una forma especial de tejido conjuntivo con una trama de colágena impregnada con sales de calcio y fosfato, en particular las **hidroxiapatitas**, cuya fórmula general es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El hueso también interviene en la homeostasis global de calcio y fosfatos. Protege órganos vitales y su rigidez permite la locomoción y el sostén de cargas contra la fuerza de gravedad. En el hueso viejo, se observa resorción constante y formación de tejido nuevo, lo cual hace posible la remodelación, gracias a la cual el hueso reacciona a las grandes fuerzas de tensión y distensión que se le imponen. Es un tejido vivo perfectamente vascularizado y a él llega un flujo total de 200 a 400 ml de sangre por minuto en seres humanos adultos.

ESTRUCTURA

En niños y adultos, los huesos son de dos tipos: **compacto** o **cortical**, los cuales constituyen las capas más externas de casi todos los huesos (fig. 23-10) y abarcan incluso 80% de los huesos corporales; y **trabecular** o **esponjoso**, dentro del hueso cortical, que comprende el 20% restante del hueso en el organismo. En los huesos compactos, la proporción superficie/volumen es pequeña y los osteocitos se hallan dentro de lagunas; reciben nutrientes por medio de conductillos que se ramifican en todo el hueso compacto (fig. 23-10). La variante trabecular está constituida por espículas o láminas, con una proporción superficie/volumen grande y muchas células se asientan en la superficie de las láminas. Los nutrientes difunden desde el líquido extracelular (ECF) al interior de las trabéculas, pero en el hueso compacto los nutrientes le llegan a través de los **conductos de Havers** (fig. 23-10), los cuales contienen vasos sanguíneos. Alrededor de cada conducto, la colágena se dispone en capas concéntricas y forma cilindros llamados **osteonas** o **sistemas de Havers**.

La proteína en la matriz ósea es colágena de tipo I en más de 90%, y ella constituye la principal proteína estructural en tendones y piel; dicha colágena, la cual a igual peso, tiene la misma potencia que el acero, está compuesta de una triple hélice de tres polipéptidos íntimamente unidos. Dos de ellos son polipéptidos α_1 idénticos, codificados por un gen, y el otro es un polipéptido α_2 codificado por otro gen. Las colágenas componen una familia de proteínas vinculadas estructuralmente que conservan la integridad de muchos órganos. Hasta la fecha, se han identificado 15 tipos de colágena codificados por más de 20 genes distintos.

CRECIMIENTO DEL HUESO

En el desarrollo fetal, casi todos los huesos son "modelados" en cartílago, para después osificarse y convertirse en hueso (**formación endocondral**). Las excepciones son las clavículas, los maxilares y algunos huesos del cráneo, en los cuales la formación ósea se produce directamente a partir de células mesenquimatosas (**formación intramembranosa**).

Durante el crecimiento, zonas especializadas en los extremos de cada hueso largo (**epífisis**) se separan del cilindro o diáfisis del hueso por medio de una lámina de cartílago que prolifera activamente, la **lámina epifisaria** (fig. 23-11). El hueso aumenta su longitud conforme dicha lámina deposita tejido nuevo en el extremo de la diáfisis. La anchura de la lámina epifisaria es proporcional a la rapidez de crecimiento; dicho parámetro es modificado por diversas hormonas, pero muy particularmente por la hormona hipofisaria del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (cap. 24).

El crecimiento lineal de un hueso se produce durante el lapso en que las epífisis estén separadas de la diáfisis, pero cesará una vez que una y otra regiones se unan (**cierre epifisario**). Las células de cartílago cesan de proliferar, muestran hipertrofia y secretan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que culmina en la vascularización y la osificación. Las epífisis de diversos huesos se cierran en una sucesión cronológica ordenada y las últimas en hacerlo lo hacen luego de la pubertad. Los profesionales clínicos saben la edad en que cada una de las epífisis se cierra de manera normal; la "edad ósea" de un sujeto joven se puede conocer por medio de radiografías del esqueleto, así como detectar las epífisis que aún están abiertas y las que ya se cerraron.

FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEAS

Las células encargadas de la formación de huesos son los **osteoblastos** y, las de la resorción de tal tejido, los **osteoclastos**.

Los osteoblastos son fibroblastos modificados; su desarrollo inicial a partir del mesénquima es igual al de los fibroblastos, con regulación extensa por el factor de crecimiento. Más tarde, contribuyen a su diferenciación factores de transcripción específicos de la osificación, como el Cbfa1/Runx2. La importancia de dicho factor de transcripción en el desarrollo de los huesos se puede

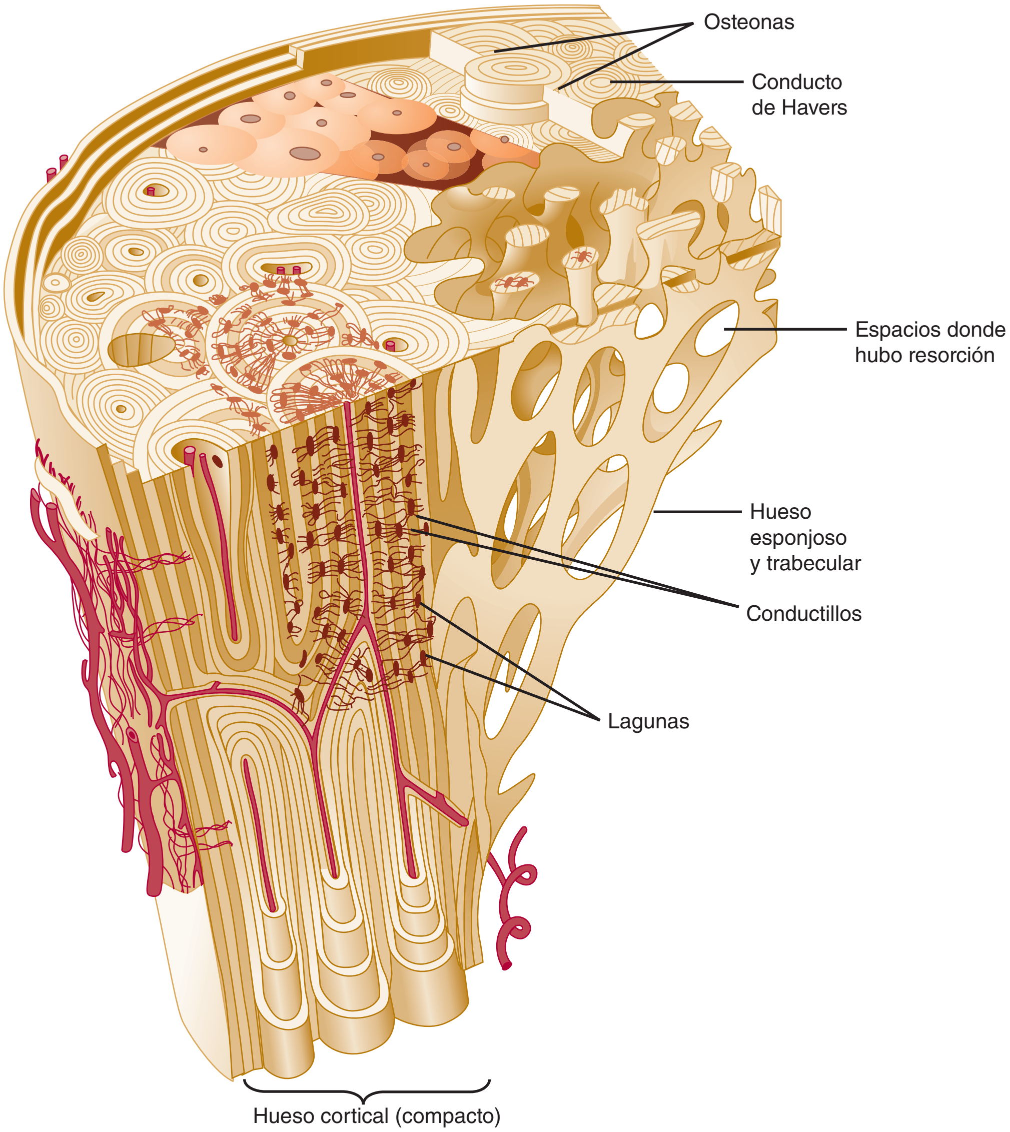

Osteonas
Conducto de Havers
Espacios donde hubo resorción
Hueso esponjoso y trabecular
Conductillos
Lagunas
Hueso cortical (compacto)

FIGURA 23-10 **Estructura del hueso compacto y el trabecular.** El primero se señala en un corte horizontal (**corte superior**) y el corte vertical (**zona inferior**). (Con autorización de Williams PL et al (editors): *Gray's Anatomy*, 37th ed. Churchill Livingstone, 1989.)

conocer en ratones en los cuales se ha provocado deficiencia del gen Cbfa1/Runx; en ellos, al final de la vida fetal, muestran esqueletos formados totalmente de cartílago, sin producción de osificación. Los osteoblastos normales pueden depositar colágena de tipo 1 y constituir hueso nuevo.

Por otra parte, los osteoclastos son miembros de la familia de los monocitos. Las células de estroma de la médula ósea, los osteoblastos y los linfocitos T expresan el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κβ (RANKL) en su superficie. Cuando las células mencionadas se ponen en contacto con monocitos apropiados que expresan el ligando (p. ej., el receptor de RANKL), se activan dos vías señalizadoras diferentes: 1) se produce una interacción entre el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κβ y el activador del receptor del factor nuclear κβ (RANK) entre los dos pares de células; 2) las células no monocíticas secretan el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), el cual se fija a su receptor correspondiente en los monocitos (c-fins). La combinación de los dos fenómenos señalizadores culmina en la diferenciación de monocitos en osteoclastos. Las células precursoras también secretan **osteoprotegerina** (**OPG**), que controla la diferenciación de los monocitos al competir con el activador del receptor del factor nuclear κβ por la unión con el ligando (RANKL).

Los osteoclastos erosionan y absorben hueso ya formado; se adhieren al tejido óseo por medio de las integrinas en una extensión de la membrana llamada **zona de sellado**; de este modo, se genera un área aislada entre el hueso y una parte del osteoclasto. Como paso siguiente, las bombas de protones (las ATPasas que dependen de hidrogeniones) se desplazan de los endosomas a la membrana celular en aposición al área aislada, y la acidifican hasta un pH aproximado de 4.0. Se identifican bombas semejantes de protones en los endosomas y los lisosomas de todas las células eucariotas, pero sólo en otras situaciones escasas penetran en la membrana celular. En este sentido, ha de hacerse hincapié en que el espacio "sellado" formado por el osteoclasto se asemeja a un gran lisosoma. El pH ácido disuelve la hidroxiapatita y las proteasas ácidas secretadas por la célula desintegran la colágena y

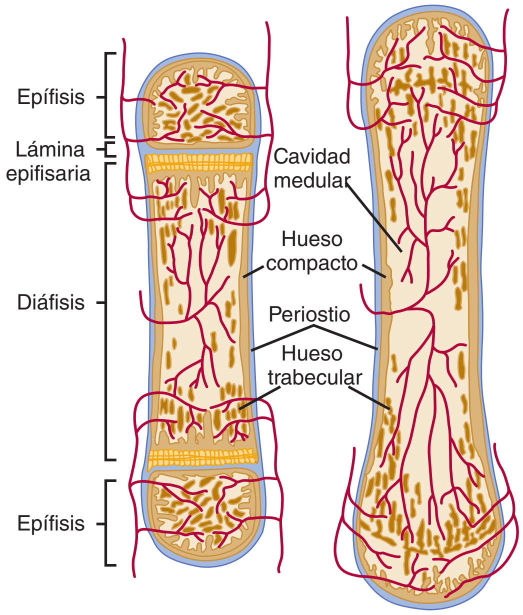


FIGURA 23-11 Estructura de un típico hueso largo antes (izquierda) y después (derecha) del cierre de la epífisis. Se destaca la redisposición de las células y el crecimiento del hueso conforme se cierra la lámina epifisaria.

forman una depresión superficial en el hueso (fig. 23-12). Como paso siguiente, se lleva a cabo la endocitosis de los productos de la digestión y se desplazan por todo el osteoclasto por medio de transcitosis (cap. 2) y son liberados en el líquido intersticial. Los productos de desintegración de la colágena tienen estructura de piridinolina y son estas sustancias las que se miden en la orina como un índice de la rapidez de la resorción ósea.

Toda la vida hay resorción constante de huesos y formación de hueso nuevo. El calcio en el hueso es “sustituido” a razón de 100% al año en lactantes y 18% al año en adultos. La remodelación ósea es de manera predominante un fenómeno local, el cual se realiza en zonas pequeñas de poblaciones de células llamadas unidades osteorremodeladoras. En primer lugar, los osteoclastos resorben hueso para que lleguen los osteoblastos a depositar hueso nuevo en la misma área general; el ciclo necesita de unos 100 días para completarse. También se observan “impulsos” modeladores, en los cuales cambian las formas de los huesos conforme hay resorción en un sitio y adición de tejido nuevo en otro. Los osteoclastos elaboran túneles en el interior del hueso cortical, seguidos de osteoblastos, en tanto la remodelación del hueso trabecular se produce en la superficie de las trabéculas. En promedio, 5% de la masa de hueso se halla en fase de remodelación por la intervención de 2 millones de unidades osteorremodeladoras en el esqueleto humano, en cualquier momento particular. La velocidad de renovación del hueso es de 4% al año, aproximadamente, en el caso de hueso compacto y, de 20%, en el del trabecular. La remodelación depende en parte de las fuerzas de tensión y distensión que impone la fuerza de gravedad al esqueleto.

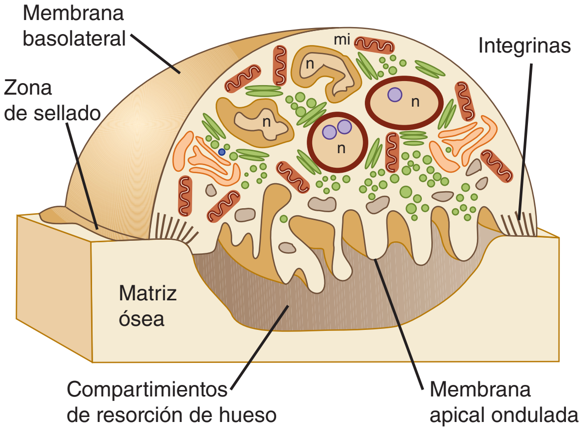


FIGURA 23-12 Los osteoclastos resorben hueso. Los bordes de la célula están sellados íntimamente al hueso y ello permite la secreción de ácido desde la membrana apical “ondulada”, y la erosión del hueso por debajo de la célula. Obsérvense los núcleos múltiples (n) y las mitocondrias (mi). (Por cortesía de R Baron.)

En el ámbito intercelular, hay algún control de la formación de osteoclastos por parte de los osteoblastos, por medio del activador del receptor del factor nuclear κβ por la unión con el ligando-activador del receptor del factor nuclear κβ y el mecanismo factor estimulador de colonias de monocitos-osteoprotegerina; sin embargo, no se han definido con nitidez los mecanismos de retroalimentación específica de los osteoclastos, en los osteoblastos. En general, la remodelación ósea está básicamente sometida a control endocrino. La hormona paratiroidea acelera la resorción de hueso y los estrógenos la hacen lenta al inhibir la producción de citocinas osteoerosivas. Una observación nueva e interesante es que la leptina introducida en los ventrículos cerebrales (pero no por vía intravenosa) disminuye la formación de hueso; el hallazgo es compatible con las observaciones de que la obesidad protege de la pérdida ósea y que las personas más obesas son resistentes a los efectos de la leptina, en cuanto al apetito; de este modo, la leptina podría intervenir en la regulación neuroendocrina de la masa ósea.

OSTEOPATÍAS

Las enfermedades producidas por las anomalías selectivas de las células y los fenómenos expuestos ilustran la interrelación de factores que conservan la función normal de los huesos.

En la **osteopetrosis**, una enfermedad inusual y a menudo grave, los osteoclastos se hallan alterados y no resorben hueso por los mecanismo usuales, de modo que operan los osteoblastos sin que nada los contrarreste. El resultado es un incremento constante en la densidad de los huesos, anomalías en el sistema nervioso por estrechamiento y distorsión de los agujeros intervertebrales a través de los cuales pasan normalmente los nervios, y trastornos hematológicos a causa del apiñamiento celular de las cavidades de la médula roja. Los ratones carentes de la proteína codificada por el gen inmediato-temprano c-*fos,* terminan por mostrar osteopetrosis, trastorno que también se observa en el mismo tipo de animales carentes del factor de transcripción PU.1; ello sugiere que los factores mencionados participan en el desarrollo y la función normales de los osteoclastos.

Por otra parte, la **osteoporosis** es causada por un exceso relativo de la función de los osteoclastos. La pérdida de la matriz ósea en dicho trastorno (fig. 23-13) es muy notable y aumenta la incidencia de fracturas; éstas son particularmente frecuentes en la zona distal del antebrazo (fractura de Colles), los cuerpos

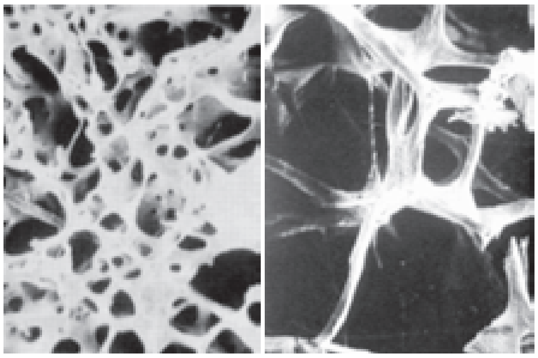


FIGURA 23-13 **Hueso trabecular normal (izquierda) en comparación con el que muestra una persona con osteoporosis (derecha).** La pérdida de masa ósea en la osteoporosis hace que los huesos sean más susceptibles a fracturas.

vertebrales, el cuello femoral y el hueso coxal. Las áreas mencionadas tienen un elevado contenido de hueso trabecular y, dado que éste posee un metabolismo más activo, se pierde con mayor rapidez. Las fracturas de las vértebras por compresión originan cifosis y la aparición de la clásica "joroba", la cual es frecuente en mujeres de edad avanzada con osteoporosis. Las fracturas de cadera en ancianos conllevan un índice de mortalidad de 12 a 20%, y 50% de las personas que sobreviven necesita cuidados costosos y a largo plazo.

La osteoporosis tiene múltiples causas, pero la más frecuente es la de tipo **involutivo**. En los comienzos de la vida, todos los seres humanos normales depositan hueso en la fase de crecimiento; después de una etapa estable, comienzan a perderlo conforme envejecen (fig. 23-14); si la pérdida en cuestión se acelera o es muy intensa, culminará en osteoporosis (recuadro clínico 23-4). El mayor ingreso de calcio, en particular de origen natural como la leche, y el ejercicio moderado, evitan o lentifican la evolución del trastorno, aunque sus efectos no son importantes. Los bisfosfonatos, como el etidronato, el cual inhibe la actividad osteoclástica, incrementan el contenido de minerales del hueso si se proporcionan de manera cíclica, y disminuyen la frecuencia de fracturas vertebrales nuevas. El fluoruro estimula los osteoblastos y confiere más densidad a los huesos, pero ha sido de poca utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

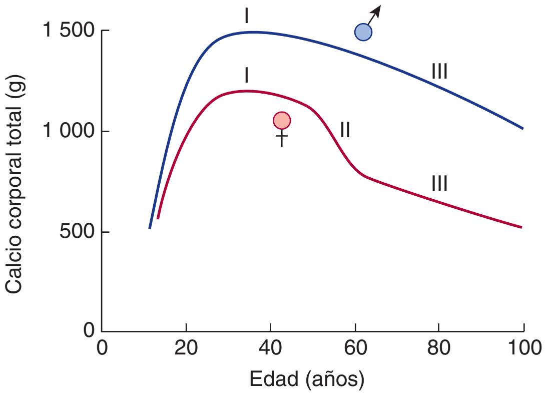


FIGURA 23-14 **Calcio corporal total (índice de la masa ósea), en diversas edades en varones y mujeres.** Se advierte el incremento rápido hasta llegar a las concentraciones del adulto joven (fase I), a la cual sigue la pérdida constante de hueso conforme envejecen las personas de uno y otro sexos (fase III) y la pérdida rápida sobreañadida después de la menopausia en las mujeres (fase II). (Con autorización de Oxford University Press, y de Riggs BL, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. En Evans TG, Williams TF (editors): *Oxford Textbook of Geriatric Medicine,* Oxford University Press, 1992.)

RECUADRO CLÍNICO 23-4

Osteoporosis

Las adultas tienen menor masa corporal que los adultos y, después de la menopausia, ellas al principio pierden masa con mayor rapidez que los varones de edad similar. Como consecuencia, con facilidad presentan osteoporosis grave. La causa de la pérdida ósea después de la menopausia es fundamentalmente la deficiencia de estrógeno y la utilización de este último frena la evolución de la enfermedad. Los estrógenos inhiben la secreción de citocinas, como la interleucina-1 (IL-I), IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), citocinas que estimulan el desarrollo de los osteoclastos. El estrógeno también favorece la producción de factor transformador del crecimiento β (TGF-β), citocina que intensifica la apoptosis de los osteoclastos. Sin embargo, se sabe que al parecer incluso dosis pequeñas de estrógenos tal vez incrementen la incidencia de cáncer de útero y glándulas mamarias y, en estudios comparativos cuidadosos, los estrógenos no protegieron de enfermedades cardiovasculares. Por esas razones, es importante, en la decisión de tratar a una posmenopáusica con estrógenos, comparar con enorme cautela los riesgos con los beneficios. También puede observarse pérdida ósea en varones y mujeres, como consecuencia de inactividad. En sujetos inmovilizados por cualquier causa y durante los viajes espaciales, la resorción de hueso es mayor que la formación de dicho tejido y aparece osteoporosis por desuso. No se observa incremento notable del valor de calcio en plasma, pero disminuyen las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y de 1,25-dihidroxicolecalciferol; asimismo, por la orina se pierden grandes cantidades de calcio.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las concentraciones circulantes de los iones de calcio y fosfato son controlados por células que captan la concentración de dichos electrólitos en la sangre, y liberan hormonas; los efectos de estas últimas se manifiestan en la movilización de los minerales desde los huesos, la absorción en los intestinos y la eliminación por riñones o los dos últimos fenómenos de consumo.
- La mayor parte del calcio en el organismo está almacenada en los huesos, pero sus funciones en fenómenos, como el envío de señales intercelulares, la actividad nerviosa, la contracción muscular y la coagulación de sangre, entre otras, dependen del calcio ionizado libre en células y líquido extracelular.
- De modo similar, los fosfatos están almacenados de manera predominante en los huesos, y sus valores son regulados por muchos de los factores que influyen en las concentraciones de calcio.
- Las dos hormonas principales que controlan la homeostasis son 1,25-dihidroxicolecalciferol (derivado de la vitamina D) y la hormona paratiroidea; la calcitonina también puede regular las concentraciones de los dos iones, pero no se ha precisado su contribución fisiológica plena.

- El 1,25-dihidroxicolecalciferol incrementa los valores plasmáticos de calcio y fosfato por mecanismos sobre todo transcriptivos, en tanto la hormona paratiroidea aumenta las concentraciones de ese ion, pero disminuye las de fosfato, al elevar la excreción de este último por los riñones. La calcitonina disminuye por igual los valores de calcio y de fosfato.
- Las deficiencias de 1,25-dihidroxicolecalciferol o las mutaciones en su receptor causan reducción de las concentraciones de calcio circulante y calcificación deficiente, así como debilidad de los huesos. También surgen cuadros patológicos por deficiencias o exceso de hormona paratiroidea, la cual posee efectos recíprocos en el calcio y los fosfatos.
- Los huesos constituyen masas grandemente estructuradas que poseen una cortical externa y una zona trabecular interna. La cortical, de mayor tamaño y espesor, tiene gran superficie en relación con su volumen y posee conductos de Havers por los cuales transcurren los nutrientes, así como lagunas en las cuales se hallan los osteocitos conectados por una red de conductillos. La zona trabecular, más pequeña, tiene una superficie mayor en relación con su volumen y depende de la difusión para su nutrición.
- Durante la pubertad, el crecimiento óseo regulado ocurre a nivel de la lámina epifisaria, situada cerca del extremo de la diáfisis y que se fusiona con ella cuando termina la fase de crecimiento lineal del hueso.
- Los huesos están siendo remodelados de modo constante por los osteoclastos que los erosionan y absorben, así como por los osteoblastos que depositan hueso nuevo en esas estructuras.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Una persona con deficiencia paratiroidea 10 días después de tener daño inadvertido de las glándulas paratiroides durante una operación de glándula tiroides, probablemente mostrará
   A) menor valor plasmático de fosfato y calcio, así como tetania
   B) reducción de valores plasmáticos de fosfato y calcio, así como tétanos
   C) disminución de la cifra plasmática de calcio, mayor excitabilidad muscular y espasmo característico de los músculos de la extremidad superior (signo de Trousseau)
   D) concentraciones plasmáticas aumentadas de fosfato y calcio, y desmineralización de huesos
   E) mayor excitabilidad muscular, incremento del valor plasmático de calcio y desmineralización ósea

2. La concentración de calcio en plasma incrementada origina
   A) desmineralización ósea
   B) mayor formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol
   C) menor secreción de calcitonina
   D) coagulabilidad de la sangre reducida
   E) mayor formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol

3. De los órganos siguientes: ¿cuál *no* participa en la regulación de los valores plasmáticos de calcio?
   A) riñones
   B) piel
   C) hígado
   D) pulmones
   E) intestinos

4. El 1,25-dihidroxicolecalciferol modifica la absorción de calcio en los intestinos por medio de un mecanismo que
   A) comprende alteraciones en la actividad de los genes
   B) activa la adenilil ciclasa
   C) disminuye el recambio celular
   D) cambia la secreción ácida del estómago
   E) es similar a la acción de hormonas polipeptídicas

5. De los señalamientos siguientes: ¿cuál se identificaría en una persona cuya dieta ha tenido poco calcio durante dos meses?
   A) mayor formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol
   B) menores cantidades de proteína fijadora de calcio en células del epitelio intestinal
   C) mayor secreción de hormona paratiroidea
   D) concentración alta de calcitonina en plasma
   E) incremento de las concentraciones plasmáticas de fosfatos

6. En la osteopetrosis: ¿en cuál de los factores siguientes existen defectos?
   A) depósito de fosfatos en el hueso trabecular
   B) estructura de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)
   C) osteoblastos
   D) osteoclastos
   E) colágena ósea

7. En la fase de cierre epifisario,
   A) se fusionan el hueso cortical y el trabecular
   B) experimentan diferenciación los osteoclastos y los osteoblastos
   C) se produce una cantidad amplia de cartílago en proliferación que contribuye a la elongación del hueso
   D) las lagunas se incorporan al hueso trabecular
   E) las epífisis se unen con las diáfisis para terminar el crecimiento normal lineal de los huesos

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Brown EM: The calcium-sensing receptor: Physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. Subcell Biochem 2007;45:139.

Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J: Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption. Mol Membr Biol 2001;18:3.

Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: TRPV5 and TRPV6 in Ca^{2+} (re)absorption: Regulating Ca^{2+} entry at the gate. Pflugers Arch Eur J Physiol 2005;451:181.

Renkema KY, Alexander RT, Bindels FJ, Hoenderop JF: Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. Ann Med 2008;40:82.

CAPÍTULO

24

Hipófisis

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la hipófisis (glándula pituitaria) y la relación que guarda con sus funciones.
- Describir los tipos de células que están en la zona anterior (adenohipófisis) y analizar cómo su número es controlado en respuesta a requerimientos fisiológicos.
- Conocer la función de las hormonas derivadas de la proopiomelanocortina en seres humanos y los mecanismos mediante los cuales intervienen para regular la pigmentación en las personas, otros mamíferos y vertebrados inferiores.
- Definir los efectos de la hormona de crecimiento (somatotropina) en el crecimiento y las funciones metabólicas, y las maneras como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) puede mediar algunas de sus acciones en la periferia.
- Enumerar los estímulos que regulan la secreción de la hormona de crecimiento y definir sus mecanismos fundamentales.
- Conocer el origen de los trastornos cuando hay anomalías en la función hipofisaria, así como en la secreción y la función de la hormona del crecimiento, y los métodos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis, o glándula pituitaria, se halla alojada en una concavidad del hueso esfenoides en la base del cerebro; ella es un centro que coordina y controla muchas de las glándulas endocrinas en el resto del organismo, las cuales se describieron en otros capítulos. De muchas maneras, aquélla consiste en dos órganos endocrinos separados (en algunas especies, tres) que contienen muy diversas sustancias hormonalmente activas. La zona anterior de la hipófisis, o adenohipófisis, secreta las siguientes hormonas: **estimulante de tiroides** (**TSH**, **tirotropina**); **adrenocorticotrópica** (**ACTH**); **luteinizante** (**LH**); **estimulante de los folículos** (**FSH**), **prolactina** y **hormona del crecimiento** (**somatotropina**) (fig. 18-9) y recibe gran parte de su riego sanguíneo de los vasos porta hipofisarios, los cuales inicialmente pasan por la eminencia media, estructura hallada inmediatamente por debajo del hipotálamo. La estructura vascular mencionada permite que las células de la adenohipófisis reaccionen de manera eficaz a los factores reguladores liberados por el hipotálamo. De estas hormonas, la prolactina actúa en las glándulas mamarias y, las cinco restantes, por lo menos en parte, son **hormonas trópicas**, es decir, estimulan la secreción de sustancias hormonalmente activas de otras glándulas endocrinas o, en el caso de la somatotropina, al hígado y otros tejidos (véase adelante). Las hormonas con efecto trópico para una glándula endocrina particular se exponen en el capítulo correspondiente a ellas: hormona estimulante de tiroides, capítulo 20; hormona adrenocorticotrópica, capítulo 22, y las gonadotropinas, hormonas estimulante de los folículos y luteinizante, capítulo 25, junto con la prolactina.

En mamíferos, la zona posterior de la hipófisis (neurohipófisis) comprende de modo predominante nervios cuyo pericarion, o cuerpo, está en el hipotálamo y almacena **oxitocina** y **vasopresina** en el extremo de las neuronas, para trasladarlas a la corriente sanguínea. En el capítulo 18, se describe la secreción de dichas hormonas y se comenta la participación global del hipotálamo y la eminencia media para regular las dos zonas de la hipófisis. Por último, en algunas especies se identifica un lóbulo hipofisario intermedio perfectamente desarrollado, el cual en los seres humanos es rudimentario. A pesar de esto, el lóbulo intermedio y la adenohipófisis contienen derivados hormonalmente activos de la molécula de proopiomelanocortina que controlan la pigmentación de la piel, entre otras funciones (véase adelante). Para evitar repeticiones en este capítulo, se analiza en particular la hormona del crecimiento (somatotropina) y su participación en el crecimiento y para facilitar la actividad de otras hormonas, junto con algunas consideraciones generales respecto de la hipófisis. También se señalan las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH), las cuales son la hormona estimulante de melanocitos α (α-MSH) y la hormona estimulante de melanocitos β (β-MSH).

MORFOLOGÍA

ANATOMÍA MACROSCÓPICA

La anatomía de la hipófisis se resume en la figura 24-1 y se señala en detalle en el capítulo 18. La neurohipófisis, o porción posterior, está compuesta en gran medida por las terminaciones de los axones que provienen de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se forma inicialmente como extensión de dicha estructura. Por otra parte, la adenohipófisis, o zona anterior, contiene células endocrinas que almacenan sus hormonas características y en el embrión nace de una invaginación de la faringe **(bolsa de Rathke)**. El lóbulo intermedio, en especies en las cuales está desarrollado, se forma en el embrión a partir de la mitad dorsal de dicha bolsa, pero está adherido muy estrechamente a la neurohipófisis en el adulto. Dicho lóbulo está separado de la adenohipófisis por restos de la cavidad de la bolsa de Rathke, la **hendidura residual**.

ESTRUCTURA HISTOLÓGICA

En la neurohipófisis, se observa que las terminaciones de los axones supraópticos y paraventriculares están en estrecha relación con los vasos sanguíneos. También se detectan **pituicitos**, células estrelladas que son astrocitos modificados.

Como se destacó antes, el lóbulo intermedio es rudimentario en los seres humanos y en unas cuantas especies de mamíferos; en tales especies, gran parte de sus células están incorporadas a la adenohipófisis. A lo largo de la hendidura residual, se encuentran pequeños folículos similares a los tiroideos y algunos contienen un poco de coloide; se desconoce la función del coloide, si la tiene.

El lóbulo anterior, o adenohipófisis, está compuesto de cordones celulares entrelazados y una red extensa de capilares sinusoides. El endotelio de tales vasos finos es fenestrado, similar al de otros órganos endocrinos. Las células contienen gránulos de hormona almacenada, los cuales son expulsados de ellas por exocitosis; el paso siguiente es que los constituyentes de los gránulos penetran en los capilares hasta ser llevados a los tejidos "efectores".

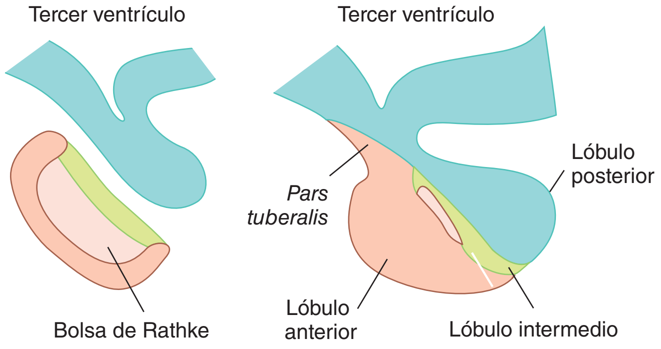


FIGURA 24-1 **Esquema de la formación de la hipófisis (izquierda) y las partes de ella en el adulto (derecha).**

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Por medio de inmunocitoquímica y de microscopia electrónica, se han identificado en la adenohipófisis cinco tipos de células secretoras; por costumbre, se les dividió y definió con base en su afinidad por colorantes histológicos ácidos o básicos. Las células en cuestión son: las somatotropas, que secretan hormonas de crecimiento; las lactotropas (llamadas también mamotropas), las cuales liberan prolactina; las corticotropas, que secretan hormona adrenocorticotrópica; las tirotropas, que secretan hormona estimulante de tiroides y, las gonadotropas, las cuales liberan hormonas estimulante de los folículos y luteinizante. Las características de cada célula se resumen en el cuadro 24-1. Algunas células pueden contener dos hormonas o más. También es destacable que las tres hormonas glucoproteínicas hipofisarias, FSH, LH y TSH, a pesar de estar formadas por dos subunidades, tienen una subunidad α común, producida por un solo gen y poseen la misma composición de aminoácidos en cada una de ellas, aunque varían sus residuos carbohidratos. Es necesaria la combinación de la subunidad α con la β características de cada hormona, con el objeto de obtener la máxima actividad fisiológica. Las subunidades β, producidas por genes separados y con estructuras diferentes, confieren especificidad hormonal. Las subunidades α son extraordinariamente intercambiables y así se pueden crear moléculas híbridas. Además, la gonadotropina coriónica humana (hCG), la cual corresponde a una glucoproteína placentaria, muestra subunidades α y β (cap. 25).

Asimismo, el lóbulo anterior de la hipófisis contiene células foliculoestrelladas que envían prolongaciones entre las células secretoras granuladas. Dichas células generan factores paracrinos que regulan el crecimiento y la función de las células secretoras mencionadas. De ese modo, el lóbulo anterior puede ajustar la proporción relativa de tipos de células secretoras para satisfacer diferentes exigencias en cuanto a hormonas distintas en etapas diversas de la vida. En fechas recientes, se ha atribuido dicha plasticidad a la presencia de un corto número de blastos pluripotenciales que persisten en la glándula del adulto.

PROOPIOMELANOCORTINA Y DERIVADOS

BIOSÍNTESIS

Las células del lóbulo intermedio y las corticotropas del lóbulo anterior sintetizan una gran proteína precursora, la cual es dividida hasta formar una familia de hormonas. Después de la eliminación del péptido señalizador, se conoce la hormona como **proopiomelanocortina** (**POMC**). La molécula en cuestión también se sintetiza en hipotálamo, pulmones, tubo digestivo y

CUADRO 24-1 Células hormonógenas de la adenohipófisis de seres humanos

Tipo celular	Hormonas que secreta	% del total de células secretoras	Afinidad cromática	Diámetro de los gránulos secretores (nm)
Somatotropas	Hormona del crecimiento	50	Acidófilas	300-400
Lactotropas	Prolactina	10-30	Acidófilas	200
Corticotropas	ACTH	10	Basófilas	400-550
Tirotropas	TSH	5	Basófilas	120-200
Gonadotropas	FSH, LH	20	Basófilas	250-400

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

placenta. En la figura 24-2, se incluye la estructura de la proopiomelanocortina y sus derivados. En las células corticotropas, ésta se hidroliza hasta formar hormona adrenocorticotrópica y el polipéptido hormona lipotropina β (β-LPH), de función desconocida, así como una cantidad mínima de endorfina β; todas estas sustancias son secretadas. En las células del lóbulo intermedio, la proopiomelanocortina es hidrolizada hasta formar el péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio (CLIP), la hormona lipotropina γ (γ-LPH) y cantidades apreciables de endorfina β. Se desconocen las funciones del péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio y de la hormona lipotropina γ (si las tienen), en tanto se sabe que la endorfina β es un péptido opioide (cap. 7) con cinco residuos aminoácidos de metencefalina en la terminación amino. También se forman las **melanotropinas**: hormonas estimulantes de melanocitos α y β (α-MSH y β-MSH). Sin embargo, el lóbulo intermedio en seres humanos es rudimentario y al parecer en los adultos, aquél no secreta dichas melanotropinas. No obstante, en algunas especies, las melanotropinas desempeñan importantes funciones fisiológicas, como se describe más adelante.

CONTROL DEL COLOR DE LA PIEL Y ANOMALÍAS PIGMENTARIAS

Los peces, los reptiles y los anfibios cambian el color de su piel con fines de termorregulación, mimetismo (enmascaramiento) y exhibiciones conductuales; el fenómeno en cuestión lo realizan en parte al expulsar o introducir gránulos negros o pardos de la periferia de células pigmentadas llamadas **melanóforos**. Los gránulos están compuestos por melaninas, sintetizadas a partir de la dopamina (cap. 7) y la dopaquinona. El desplazamiento de los gránulos es controlado por hormonas y neurotransmisores diversos, que incluyen las hormonas estimulantes de melanocitos α y β, la hormona melaninoconcentradora, la melatonina y las catecolaminas.

Los mamíferos no poseen melanóforos que contengan gránulos pigmentarios con la propiedad de dispersarse y concentrarse, pero tienen **melanocitos**, los cuales presentan innumerables prolongaciones y, dentro de ellas, gránulos de melanina. Los melanocitos expresan receptores de **melanotropina-1**. El tratamiento con hormonas estimulantes de melanocitos acelera

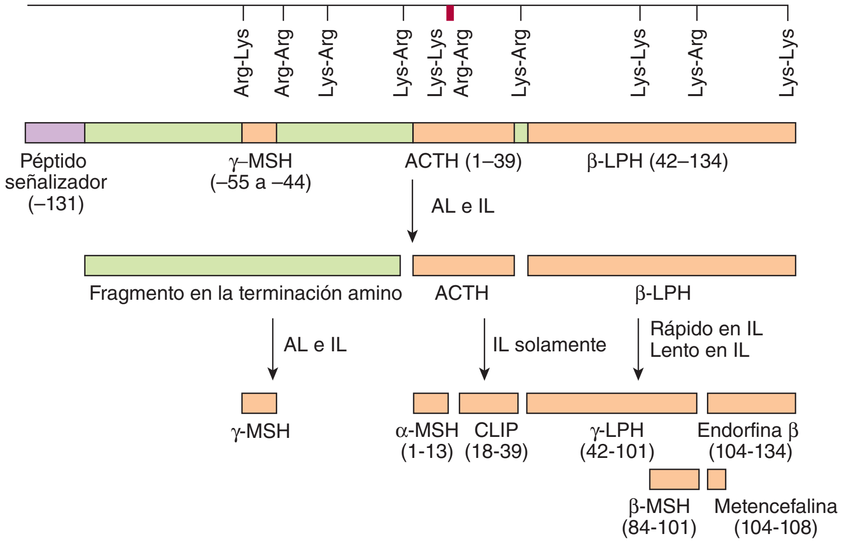


FIGURA 24-2 Esquema de la molécula de preproopiomelanocortina formada en las células hipofisarias, las neuronas y otros tejidos. Los números dentro de paréntesis identifican las secuencias de aminoácidos en cada uno de los fragmentos polipéptidos. Por comodidad se han enumerado las secuencias mencionadas a partir de la terminación amino de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y su lectura debe hacerse hacia la porción terminal carboxil de la molécula original, en tanto las secuencias de aminoácidos en la otra parte de la molécula se leen hacia la izquierda, hasta −131, que es la terminación amino de la molécula original. También se señalan los sitios de Lys-Arg y otros pares de aminoácidos básicos; ellos constituyen los sitios de proteólisis en la formación de los fragmentos más pequeños de la molécula original. AL, lóbulo anterior (adenohipófisis); IL, lóbulo intermedio.

la síntesis de melanina; con ello, en seres humanos se advierte fácilmente oscurecimiento de la piel en 24 h. Como se destacó en párrafos anteriores, en los seres humanos adultos no circulan hormonas estimulantes de melanocitos α y β, y se desconoce su función. Sin embargo, la hormona adrenocorticotrópica se fija a los receptores de melanotropina-1. Por esa causa, los cambios de pigmentación que surgen en algunas endocrinopatías de seres humanos provienen de alteraciones en la hormona adrenocorticotrópica circulante. Por ejemplo, la palidez anómala es una característica propia del hipopituitarismo. En sujetos con insuficiencia suprarrenal por alguna enfermedad primaria de tal glándula, se observa hiperpigmentación; por tal razón, la aparición de esta última en casos de insuficiencia suprarrenal descarta la posibilidad de que esta deficiencia sea consecuencia de enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo, porque en dichas situaciones no aumenta la concentración de hormona adrenocorticotrópica plasmática (cap. 22). Otros trastornos de la pigmentación son efectos de mecanismo periféricos. En el **albinismo**, existe incapacidad congénita de sintetizar melanina; esto puede ser consecuencia de diversos defectos genéticos en las vías de síntesis de dicho pigmento. En el **albinismo localizado**, o “piebaldismo”, se observan zonas de piel sin melanina como efecto de alteraciones congénitas en la migración de los melanoblastos desde la cresta neural durante el desarrollo embrionario. El trastorno y el perfil precisos de dicha pérdida se transmiten de una generación a otra. El **vitíligo** también incluye una pérdida similar de melanina en algunas áreas, pero el trastorno evoluciona poco a poco después del nacimiento, como consecuencia de algún proceso autoinmunitario que afecta los melanocitos.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

BIOSÍNTESIS Y PROPIEDADES QUÍMICAS

El brazo largo del cromosoma 17 del ser humano contiene el “cúmulo” de hormona del crecimiento-somatotropina coriónica humana (hGH-hCS) que comprende cinco genes: uno, *hGH-N,* el cual codifica la forma más abundante (“normal”) de la hormona del crecimiento. El segundo, el *hGH-V,* que codifica la modalidad variante de la hormona (véase adelante); dos genes más codifican la somatotropina coriónica humana (hCS) (cap. 25) y, la quinta, la cual quizá sea un seudogén de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

La estructura de hGH-N se muestra en la figura 24-3, y en ella se hace una comparación con la de la somatotropina coriónica humana. La hormona de crecimiento secretada en la circulación por la hipófisis comprende una mezcla compleja de hGH-N, péptidos provenientes de dicha molécula con grados diversos de modificaciones postraduccionales, como la glucosilación y una variante “híbrida” de hGH-N que no posee los aminoácidos 32 a 46. No se conoce en detalle la importancia fisiológica de este conjunto complejo de hormonas, porque sus semejanzas estructurales en particular dificultan cuantificar por separado la correspondiente a cada especie. Sin embargo, han surgido pruebas de que si bien algunos péptidos comparten funciones muy amplias, a veces tienen acciones contrarias. Por otra parte, la hormona del crecimiento humana V (hGH-V) y la somatotropina coriónica humana son productos predominantemente de la placenta y, por tanto, se les detecta en cantidades apreciables en la circulación durante el embarazo (cap. 25).

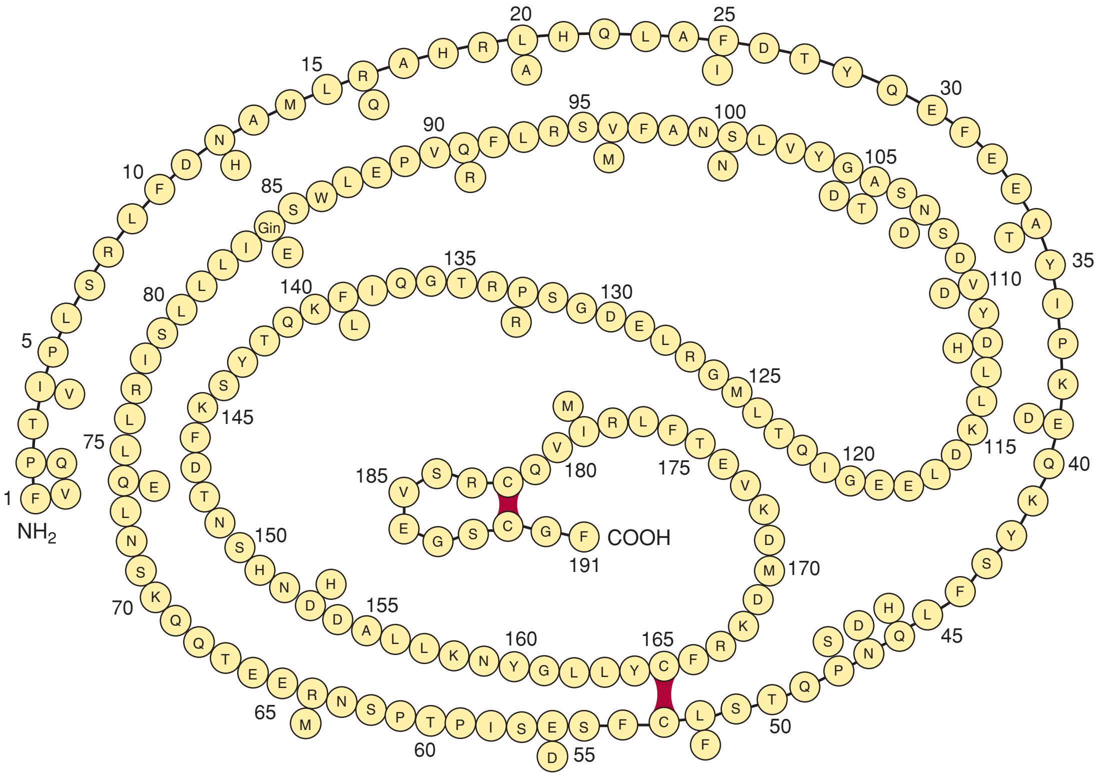


FIGURA 24-3 **Estructura de la hormona principal de crecimiento del humano (cadena continua).** Las barras rojas señalan enlaces de disulfuro. Los residuos 29 en dicha cadena identifican aquellos que son diferentes en la somatomamotropina coriónica humana (hCS; cap. 23). Los demás residuos en esta última son iguales y dicha sustancia también tiene 191 residuos aminoácidos.

ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La estructura de la hormona del crecimiento varía de manera extraordinaria de una especie a otra. Las hormonas de cerdo y simio ejercen sólo un efecto transitorio en el cobayo. En monos y seres humanos, las hormonas del crecimiento de bovinos y porcinos no tienen siquiera el efecto transitorio mencionado, aunque las hormonas de simios y personas muestran actividad total en las dos especies correspondientes. Los hechos anteriores son importantes en comentarios de salud pública en cuanto a la presencia de hormonas del crecimiento de bovinos (para incrementar la producción de leche) en productos lácteos, y también la gran difusión de los complementos de dichas hormonas, los cuales se anuncian y venden por el Internet entre los fisicoculturistas. Como aspecto de controversia, se ha suministrado hormona del crecimiento humana obtenida por bioingeniería a niños de talla corta, pero por lo demás sanos (sin deficiencia de dicha hormona) con resultados al parecer parciales.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS, FIJACIÓN Y METABOLISMO

Una parte de la hormona del crecimiento circulante se fija a una proteína plasmática, la cual corresponde a un gran fragmento del dominio extracelular del receptor de la hormona (véase adelante). Al parecer, surge por separación de los receptores en seres humanos y su concentración expresa el número de receptores de dicha hormona en los tejidos. En promedio, 50% del fondo común circulante de la actividad de la hormona del crecimiento se halla unido, es decir, fijada, y así constituye una “reserva” de la hormona para compensar las grandes fluctuaciones de su secreción (véase adelante).

En circunstancias normales, el valor basal de hormona del crecimiento en plasma es menor de 3 ng/ml, medido por radioinmunoensayo en adultos normales; abarca la forma fijada a proteínas y también la libre. La hormona es metabolizada con rapidez, tal vez por lo menos en parte, en el hígado. La semivida de la hormona circulante es de seis a 20 min y la producción diaria de la misma, según cálculos, es de 0.2 a 1.0 mg/día en adultos.

RECEPTORES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

El receptor de hormona del crecimiento es una proteína con 620 aminoácidos y una gran porción extracelular, un dominio transmembrana y otra gran región citoplásmica. Es miembro de la superfamilia de receptores citocínicos, los cuales se describen en el capítulo 3. La hormona del crecimiento tiene dos dominios de fijación a receptor y, cuando el primero lo hace a un receptor, el segundo atrae al otro sitio, y así se genera un homodímero (fig. 24-4). La dimerización es esencial para la activación del receptor.

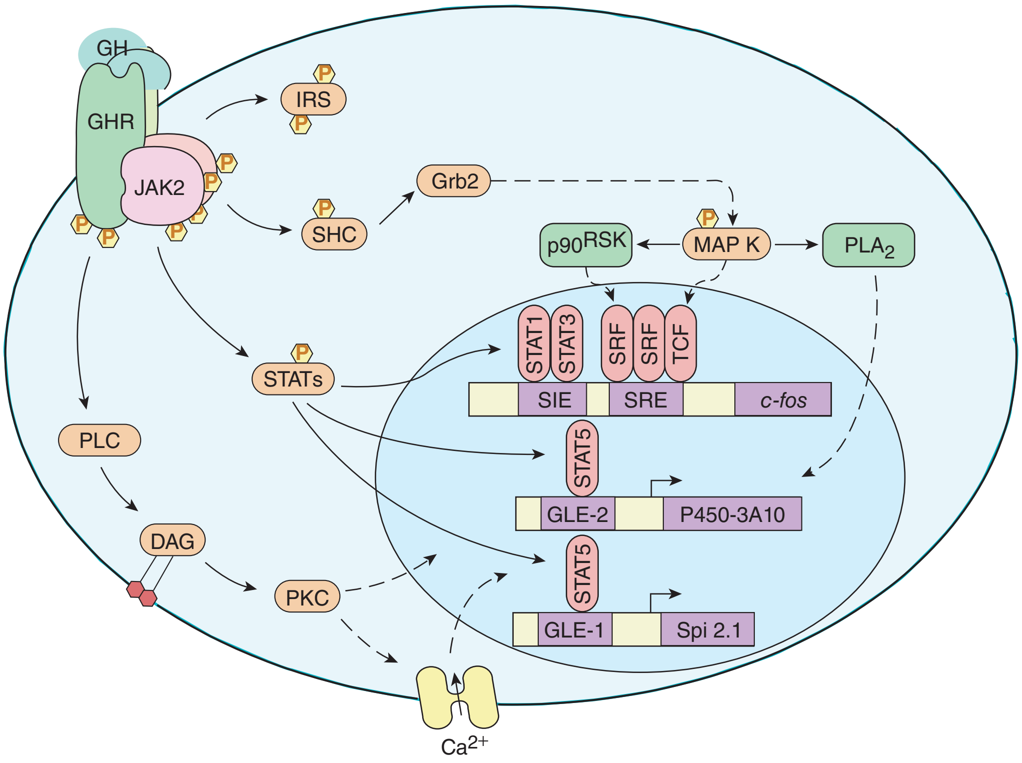


FIGURA 24-4 Algunas de las principales vías señalizadoras activadas por el receptor de hormona del crecimiento (GHR) dimerizado. Las flechas continuas indican vías establecidas y, las de guiones, vías probables. En el capítulo 2, se incluyen los detalles de la vía de fosfolipasa C (PLC) y la de controlador activador de Ras (Grb2) a cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP K). GLE-1 y GLE-2, elementos de respuesta activados por interferón γ; IRS, sustrato del receptor insulínico; $P90^{RSK}$, cinasa S6; PLA_2, fosfolipasa A_2; SIE, elemento inducido por Sis; SRE, elemento de respuesta sérica; SRF, factor de respuesta sérica; TCF, factor complejo ternario. También se señalan las variantes de IGR-II: una extensión de 21 aminoácidos de la terminación carboxil; una sustitución tetrapéptida en Ser-29 y una sustitución tripéptida en Ser-33.

La hormona del crecimiento o somatotropina ejerce efectos amplios en el organismo (véase adelante) y, por ello, a pesar de la imposibilidad de correlacionar con exactitud los efectos intracelulares con los globales en el organismo, no sorprende que, a semejanza de la insulina, la somatotropina active diferentes cascadas de señales intracelulares (fig. 24-4). De particular interés es su activación de la vía tirosina cinasa Janus 2-transductores de señales de la transcripción activada (JAK2-STAT). La tirosina cinasa Janus 2 es miembro de la familia Jano de las tirosina cinasas citoplásmicas. Los transductores de señales de la transcripción activada constituyen una familia de factores de transcripción citoplásmicos inactivos que al ser fosforilados por las tirosina cinasas Janus, migran al núcleo y estimulan algunos genes. Se sabe que las vías de JAK-STAT median los efectos de la prolactina y otros factores de crecimiento.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

En animales jóvenes en quienes no se han fusionado las epífisis a las diáfisis en los huesos largos (cap. 23), el crecimiento es inhibido por la hipofisectomía y es estimulado por la hormona del crecimiento. Se acelera la condrogénesis y, conforme se ensanchan las láminas epifisarias cartilaginosas, depositan más matriz ósea en las epífisis; de esta forma, aumenta la estatura. La utilización a largo plazo de la hormona del crecimiento en animales ocasiona gigantismo.

Una vez cerradas las epífisis, es imposible el crecimiento longitudinal o lineal; en este caso, el exceso de hormona del crecimiento origina deformidades óseas y de partes blandas, conocidas como **acromegalia**. En ella, el volumen de casi todas las vísceras se incrementa y también el contenido proteínico del organismo; además, se reduce el contenido de grasa (recuadro clínico 24-1).

RECUADRO CLÍNICO 24-1

Gigantismo y acromegalia

Los tumores de las células somatotropas de la adenohipófisis (adenoma hipofisario) secretan grandes cantidades de hormona del crecimiento y, por tal razón, los niños muestran **gigantismo** y, los adultos, **acromegalia**. Si el tumor aparece antes de la pubertad, la persona puede alcanzar una talla extraordinaria. Por otra parte, una vez terminada la fase de crecimiento lineal, surgirán los signos característicos de acromegalia, que incluyen agrandamiento notable de manos y pies, cambios vertebrales atribuibles a osteoartritis, hinchazón de partes blandas, hirsutismo y protrusión de la zona supraciliar y del maxilar inferior. Al final, el crecimiento anormal de vísceras entorpece su función, al grado que el trastorno, el cual tuvo comienzo insidioso, puede ser letal si no es tratado. La hipersecreción de la hormona del crecimiento se acompaña de mayor producción de prolactina, en 20 a 40% de personas con acromegalia. En promedio, 25% de los pacientes muestra alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y 4% de las mujeres termina por expulsar leche sin estar ellas embarazadas. La acromegalia puede ser causada por tumores extrahipofisarios e intrahipofisarios que secretan somatotropina, así como por tumores hipotalámicos que secretan hormona liberadora de la hormona del crecimiento, pero estos últimos son inusuales. El tratamiento comprende la extirpación quirúrgica de la neoplasia, si es factible, el empleo de análogos de larga acción de la somatostatina, o ambas medidas.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS Y ELECTRÓLITOS

La somatotropina es una hormona anabólica proteínica y genera un balance positivo nitrogenado y de fósforo, un mayor nivel plasmático de este último elemento y un descenso en la cifra de nitrógeno ureico y de aminoácidos en sangre. En adultos con deficiencia de la hormona, el uso de la misma somatotropina, pero obtenida por bioingeniería, hace que aumente la masa corporal magra y disminuya la grasa corporal, junto con incremento en el metabolismo y reducción en el colesterol plasmático. Aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo. Aminora la excreción de sodio y potasio por una acción que no depende de las suprarrenales, tal vez porque ambos electrólitos son "desviados" desde los riñones a los tejidos en crecimiento. Por otra parte, la excreción de 4-hidroxiprolina, un aminoácido, aumenta durante la fase de crecimiento y refleja la habilidad de la somatotropina para estimular la síntesis de colágena soluble.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y GRASAS

En el capítulo 21, se señalan las acciones de la hormona del crecimiento en el metabolismo de carbohidratos. Se sabe que, por lo menos, algunas formas de la hormona son diabetógenas, porque incrementan la producción de glucosa en el hígado y generan un efecto antiinsulínico en los músculos. La hormona también es cetógena e incrementa las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres (FFA); al aumentar dichas concentraciones, en el transcurso de algunas horas, se obtiene una fuente fácil de energía para los tejidos durante la hipoglucemia, el ayuno y los estímulos estresantes. La somatotropina no estimula directamente las células β del páncreas, pero intensifica la propiedad de la glándula para reaccionar a estímulos insulinógenos, como la arginina y la glucosa; constituye un mecanismo adicional por el cual la hormona activa el crecimiento, porque la insulina posee un efecto anabólico proteínico (cap. 21).

SOMATOMEDINAS

Los efectos de la hormona del crecimiento en el crecimiento, el cartílago y el metabolismo de proteínas dependen de la interacción entre ella y las **somatomedinas**, las cuales son factores polipeptídicos de crecimiento secretados por el hígado y otros tejidos. El primero que fue aislado recibió el nombre factor de sulfación, porque estimulaba la incorporación de sulfatos en el cartílago. Sin embargo, también propiciaba la formación de colágena y, por ello, se cambió su nombre al de somatomedina. Poco después, se supo que existían diferentes tipos de dicha sustancia y que éstos eran miembros de una familia cada vez mayor de **factores de crecimiento** que influyen en diferentes tejidos y órganos.

Las principales somatomedinas circulantes (y en los seres humanos quizá las únicas) son el **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I** (**IGF-I**, **somatomedina C**) y **factor**

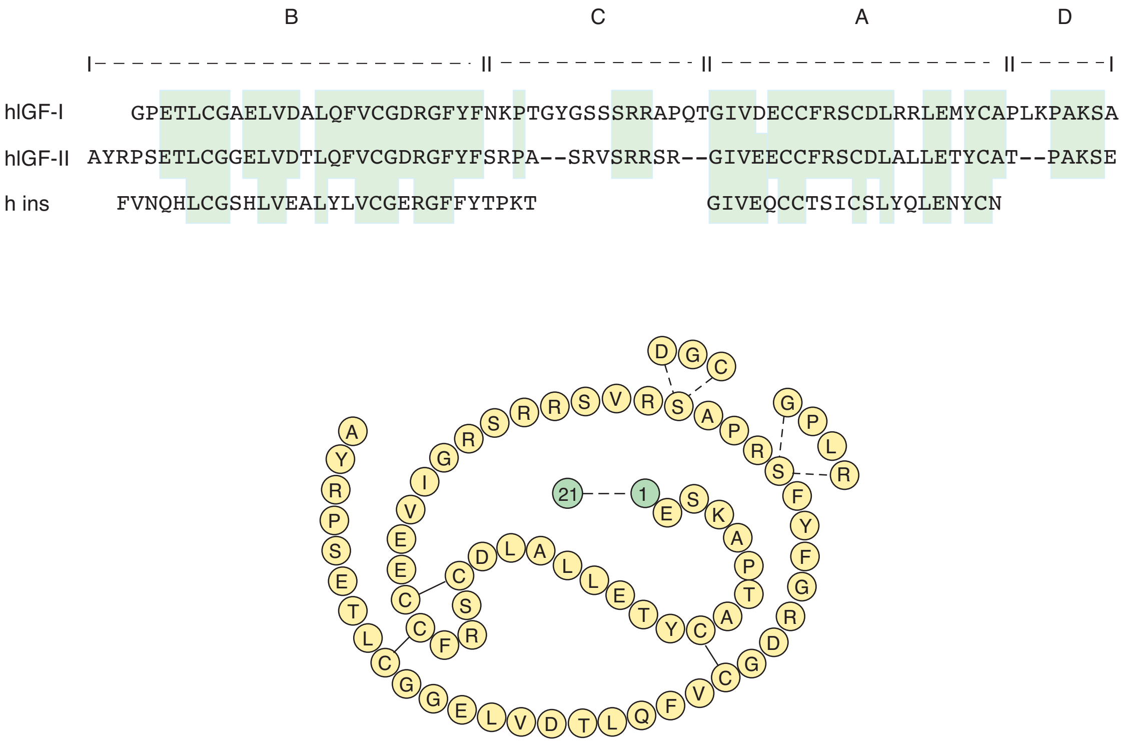

B
C
A
D
hIGF-I GPETLCGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRRLEMYCAPLKPAKSA
hIGF-II AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPA--SRVSRRSR--GIVEECCFRSCDLALLETYCAT--PAKSE
h ins FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT GIVEQCCTSICSLYQLENYCN
21
1

FIGURA 24-5 **Estructuras de los factores de crecimiento similares a la insulina tipos I y II (IGF-I e IGF-II) e insulina (ins) en seres humanos (porción superior).** El esquema inferior indica la estructura de IGF-II humano con sus enlaces disulfuro y también tres estructuras variantes: una extensión de 21 aminoácidos en la terminación carboxil; una sustitución tetrapéptida en Ser-29 y otra tripéptida en Ser-33.

de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II); ambos guardan relación muy cercana con la insulina, excepto que sus cadenas C no están separadas (fig. 24-5) y poseen una extensión de la cadena A llamada dominio D. Otro miembro de la familia es la hormona relaxina (cap. 25). Los seres humanos tienen dos isoformas afines de la relaxina que se asemejan al factor de crecimiento similar a la insulina tipo II. En el cerebro del ser humano, se ha identificado una variante de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, el cual no posee los tres residuos aminoácidos en la terminación amino; también se han observados formas variantes de IGF-II (fig. 24-5). En hígado, cartílago y otros tejidos, se detectan ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) de IGF-I e IGF-II, lo cual denota que son sintetizados en esos tejidos.

Las propiedades de dichos factores y de la insulina se comparan en el cuadro 24-2; aquéllos se fijan ávidamente a las proteínas plasmáticas y, por lo menos en el caso del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, prolongan su semivida en la circulación. Se han identificado seis proteínas diferentes de fijación al factor de crecimiento similar a la insulina con distinta distribución en diversos tejidos. Todas aparecen en el plasma, y la proteína 3 fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) comprende 95% de la habilidad fijadora en la circulación. En el capítulo 21, se expone la contribución de los factores de crecimiento similares a la insulina a la actividad insuliniforme en la sangre. El receptor de IGF-I es muy semejante al de la insulina y probablemente utilice vías similares o idénticas de señales intracelulares. El receptor de IGF-II tiene

CUADRO 24-2 **Comparación de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)**

	Insulina	IGF-I	IGF-II
Otros nombres	---	Somatomedina C	Actividad estimulante de la multiplicación (MSA)
Número de aminoácidos	51	70	67
Origen	Células B pancreáticas	Hígado y otros tejidos	Diversos tejidos
Regulación de la concentración por	Glucosa	Hormona del crecimiento después del nacimiento; estado nutricional	Desconocido
Valores plasmáticos	0.3-2 ng/ml	10-700 ng/ml; valor máximo en la pubertad	300-800 ng/ml
Proteínas fijadoras en plasma	No	Sí	Sí
Función principal	Control del metabolismo	Crecimiento de hueso y cartílago	Crecimiento en la vida fetal

una estructura diferente (fig. 21-5) e interviene en la "biodestinación" intracelular de hidrolasas ácidas y otras proteínas para que actúen en los organelos intracelulares. Antes del nacimiento, la secreción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I no depende de la hormona del crecimiento, pero es estimulado por ella después de nacer el producto, y posee notable actividad estimuladora del agrandamiento longitudinal del cuerpo. Su concentración en plasma aumenta durante la niñez y alcanza su punto máximo en la pubertad, para disminuir a valores reducidos en la senectud. En gran medida, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II no depende de la hormona del crecimiento; interviene en el crecimiento del feto antes de nacer. En el feto humano, en el cual se observa hiperexpresión de dicho factor, se observa crecimiento desproporcionado de órganos, en particular la lengua, otros músculos, riñones, corazón e hígado. En los adultos, el gen del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II es expresado solamente en el plexo coroides y las meninges.

ACCIONES DIRECTAS E INDIRECTAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Los conocimientos del mecanismo de acción de la hormona de crecimiento han evolucionado conforme se han obtenido nuevos datos. Se pensó originalmente que ella causaba el crecimiento por acción directa en los tejidos; más tarde se planteó que actuaba sólo a través de su habilidad para inducir la producción de somatomedinas. Sin embargo, si se inyecta la hormona en una epífisis tibial proximal, se produce sólo incremento unilateral del cartílago y éste, a semejanza de otros tejidos, elabora factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. La hipótesis actual para explicar dichos resultados plantea que la hormona de crecimiento actúa en el cartílago para transformar los condroblastos en células que responden al factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y, una vez generado dicho factor y en la circulación, estimula al cartílago para crecer. Sin embargo, sigue siendo importante la intervención independiente de dicho factor circulante, porque la infusión intravenosa de él en ratas sin hipófisis, restaura el crecimiento óseo y corporal. De modo global, parece que la hormona mencionada y las somatomedinas se desempeñan de manera concertada y por colaboración, y que de manera independiente estimulan las vías que culminan en el crecimiento. La situación se complica casi inevitablemente por la existencia de múltiples formas de la hormona en la circulación, las cuales a veces, en algunas situaciones, tienen efectos contrarios.

En la figura 24-6, se resumen los criterios actuales sobre otras acciones de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. Sin embargo, la hormona en cuestión probablemente se combina con dicho factor en la circulación y también con el producido localmente, en diversas proporciones, para originar por lo menos algunos de los efectos mencionados. Con tal base, los elementos fundamentales para tratar la acromegalia siguen siendo los análogos de somatostatina que inhiben la secreción de la hormona de crecimiento, pero en fechas recientes ha sido posible contar con un antagonista del receptor de dicha hormona y, según se sabe, disminuye el valor plasmático del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y ocasiona mejoría clínica en acromegálicos que no mejoran con otros tratamientos.

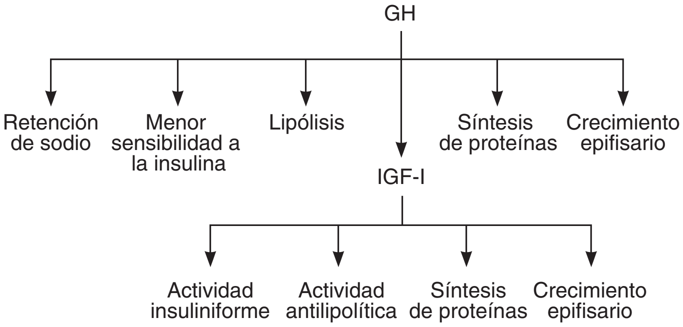


FIGURA 24-6 Acciones (supuestamente) mediadas por hormona del crecimiento (GF) y por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I). (Por cortesía de R Clark y N Gesundheit.)

CONTROL HIPOTALÁMICO Y PERIFÉRICO DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La secreción de la somatotropina (hormona del crecimiento) no es estable en el transcurso del tiempo. Los adolescentes muestran las máximas concentraciones circulantes de ella y le siguen en ese orden los niños y, por último, los adultos. Los valores disminuyen en la edad avanzada y, por ello, ha surgido gran interés por inyectar la hormona para antagonizar los efectos del envejecimiento. Ella incrementa la masa corporal magra y aminora la grasa del cuerpo, pero no origina incrementos estadísticamente significativos de la potencia muscular ni del estado psíquico. A las fases del desarrollo, se sobreañaden variaciones diurnas en la secreción de la hormona. Durante el día se detectan cifras relativamente pequeñas de ella, salvo que existan elementos específicos que activen su liberación (véase adelante). En el sueño, por otra parte, se generan grandes "andanadas" pulsátiles de secreción de la hormona; por ello, no sorprende que dicha secreción esté bajo control hipotalámico. El hipotálamo regula la producción de somatotropina al secretar la hormona que la libera o somatoliberina (GHRH; hormona liberadora de la hormona del crecimiento) y también de somatostatina, la cual inhibe la liberación de dicha hormona (cap. 18). Por ende, el equilibrio entre los efectos de dichos factores hipotalámicos en la hipófisis será el elemento que rija la magnitud de la liberación de la hormona. De este modo, los estímulos para la secreción de la hormona (los cuales se expondrán), actúan al incrementar la secreción de hormona liberadora de la hormona del crecimiento por parte del hipotálamo, disminuir la de somatostatina o por ambos mecanismos. Un tercer elemento regulador de la secreción de la hormona de crecimiento es la **ghrelina**. El sitio principal de la síntesis y la secreción de dicha sustancia es el estómago, pero asimismo es generada en el hipotálamo y posee notable actividad estimulante de la hormona del crecimiento. Además, al parecer interviene en la regulación en la ingestión de alimentos.

La secreción de la hormona del crecimiento está controlada por un bucle de retroalimentación, a semejanza del que se observa con otras hormonas adenohipofisarias. Éste actúa en el hipotálamo para antagonizar la liberación de hormona liberadora de la hormona del crecimiento. La somatotropina también incrementa las concentraciones circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, y éste a su vez ejerce un efecto inhibidor directo en la secreción de dicha hormona por la hipófisis; también estimula la secreción de somatostatina (fig. 24-7).

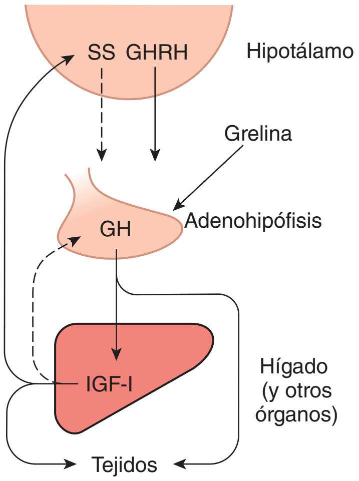


FIGURA 24-7 **Control por retroalimentación de la secreción de la hormona del crecimiento (GH).** Las flechas continuas representan efectos positivos y las de guiones, inhibición. GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

ESTÍMULOS QUE INFLUYEN EN LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La concentración basal plasmática de hormona del crecimiento (somatotropina) varía de 0 a 3 ng/ml en adultos normales. Sin embargo, es imposible conocer las velocidades de secreción si se tienen sólo valores aislados, por la naturaleza irregular de la generación de la hormona. Por esa razón, quizá sean más esclarecedores los valores promedios que abarquen 24 h (véase adelante) y las cifras máximas, aunque ambos son difíciles de obtener en el medio clínico. Los estímulos que incrementan la secreción de la hormona del crecimiento se resumen en el cuadro 24-3. Casi todos pertenecen a tres categorías generales: 1) situaciones como la hipoglucemia y el ayuno, en que disminuyen de modo real o inminente los sustratos para la producción de energía en las células; 2) situaciones en las cuales aumentan algunos aminoácidos en el plasma; 3) estímulos perjudiciales. Se ha utilizado la respuesta al glucagon para valorar la reserva de hormona del crecimiento. La secreción de esta última también se eleva en sujetos privados del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y queda inhibida durante el sueño de REM normal.

La infusión intravenosa de soluciones glucosadas disminuyen las concentraciones plasmáticas de somatotropina e inhiben la respuesta al ejercicio. Quizás el incremento surgido con la 2-desoxiglucosa dependa de la deficiencia intracelular de ese carbohidrato, porque ese compuesto bloquea el catabolismo de la glucosa-6-fosfato. Las hormonas sexuales inducen la secreción de la hormona del crecimiento, incrementan las respuestas de ésta a los estímulos, como la arginina y la insulina, y actúan como factores que facilitan la actividad de la hormona del crecimiento en la periferia. Ello posiblemente contribuya a los valores relativamente altos de la hormona en la circulación y la “fase de aceleración rápida” del crecimiento que surge en la pubertad. Asimismo, las hormonas tiroideas inducen la secreción de somatotropina; por otra parte, el cortisol, los ácidos grasos libres y la medroxiprogesterona impiden dicha secreción.

La liberación de somatostatina se intensifica con L-dopa, la cual aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina en el cerebro, así como por la apomorfina, agonista del receptor de dopamina.

CUADRO 24-3 **Estímulos que modifican la secreción de hormona del crecimiento en seres humanos**

Estímulos que aumentan la secreción
Hipoglucemia
2-desoxiglucosa
Ejercicio
Ayuno
Aumento de los valores circulantes de algunos aminoácidos
Alimento con proteínas
Infusión de arginina y otros aminoácidos
Glucagon
Estímulos perjudiciales
Pirógenos
Lisina vasopresina
Diversos estados de estrés psicológicos
Estado hipnagógico
L-dopa y agonistas adrenérgicos α que atraviesan la barrera hematoencefálica
Apomorfina y otros agonistas del receptor de dopamina
Estrógenos y andrógenos
Estímulos que disminuyen la secreción
Sueño de movimientos oculares rápidos
Glucosa
Cortisol
Ácidos grasos libres
Medroxiprogesterona
Hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

La somatostatina, a pesar de su escasa importancia en el desarrollo fetal, asume una función decisiva en el crecimiento posnatal. No obstante, de manera global el crecimiento es un fenómeno complejo en el cual intervienen no sólo la hormona mencionada y las somatomedinas, sino como cabe anticipar por los datos de capítulos previos, recibe la influencia de hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides e insulina. Por supuesto, en él también intervienen factores genéticos y, depende, asimismo, de la nutrición adecuada. El crecimiento se caracteriza de modo normal por la sucesión ordenada de cambios de maduración y abarca la acreción o el depósito de proteínas, así como aumentos en la longitud y el volumen y no sólo el incremento de peso (que podría expresar la síntesis de grasas o la retención de sodio y agua, en vez del crecimiento en sí).

FUNCIÓN DE LA NUTRICIÓN

El aporte alimenticio es el factor extrínseco más importante que se refleja en el crecimiento. La alimentación debe ser adecuada no sólo en su contenido proteínico, sino también en el de vitaminas y minerales (cap. 27) y en sustancias termógenas, para que las proteínas que recibe la persona no sean destinadas a generar energía. Sin embargo, una consideración importante al parecer es la edad en la cual ocurre la deficiencia alimentaria. Por ejemplo, una vez iniciada la fase de aceleración de crecimiento en la pubertad, persiste el crecimiento lineal notable incluso si disminuye la ingestión de nutrimentos calóricos. Las lesiones y las enfermedades menoscaban el crecimiento porque intensifican el catabolismo de proteínas.

PERIODOS DEL CRECIMIENTO

Los perfiles del crecimiento varían poco de una especie a otra. Las ratas no dejan de crecer, aunque con menor ritmo, durante toda su vida. En los seres humanos, se observan dos periodos de crecimiento rápido (fig. 24-8): el primero surge en la lactancia y, el segundo, a finales de la pubertad, antes de concluir el crecimiento. El primer periodo de aceleración en parte es una continuación del lapso de crecimiento fetal. El segundo periodo en la etapa de la pubertad depende de la hormona del crecimiento, los andrógenos y los estrógenos, y la interrupción ulterior proviene en gran parte del cierre de las epífisis en los huesos largos, por acción de los estrógenos (cap. 25). Después de esa fecha, es imposible que la persona alcance una talla más alta. Las niñas maduran en fecha más temprana que los niños; por esa causa, en ellas surge más pronto la fase de aceleración del crecimiento. Por supuesto, en los dos géneros es variable el ritmo de crecimiento de tejidos individuales (fig. 24-9).

Es interesante destacar que durante la lactancia, por lo menos, el crecimiento no es un fenómeno continuo sino episódico o “en saltos”. Los aumentos de la talla de lactantes humanos de 0.5 a 2.5 cm en cuestión de días, están separados por periodos de dos a 63 días en los cuales no se detecta crecimiento mesurable alguno. El origen del desarrollo episódico se desconoce.

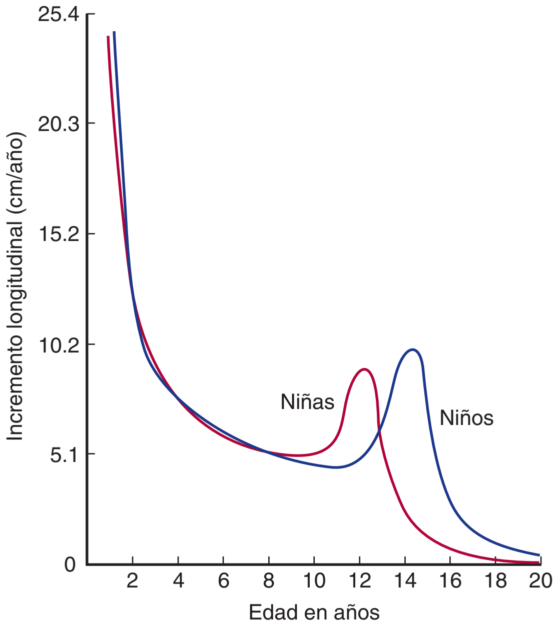


FIGURA 24-8 Velocidad de crecimiento en niños y en niñas desde el nacimiento hasta los 20 años.

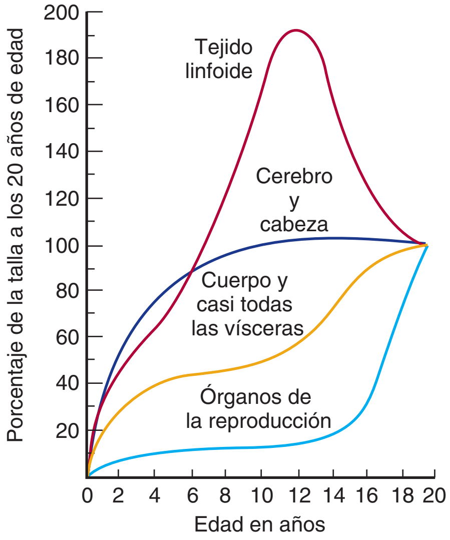


FIGURA 24-9 Crecimiento de diversos tejidos en edades distintas en relación con el porcentaje de la talla a los 20 años. Las curvas son “resúmenes” compuestos que incluyen datos de varones y niñas.

EFECTOS HORMONALES

En la figura 24-10, se incluye un esquema de las contribuciones de las hormonas al crecimiento después del nacimiento. En neonatos, aumenta la concentración plasmática de hormona del crecimiento; más adelante, aminoran los valores promedio en reposo, pero son más altas las “espigas” de secreción de dicha hormona, en particular durante la pubertad, de modo que se eleva la cifra plasmática media por 24 h; ésta es de 2 a 4 ng/ml en adultos normales, pero en niños corresponde a 5 a 8 ng/ml. Uno de los factores que estimulan la secreción de IGF-I es la hormona del crecimiento y, en la infancia, aumenta los valores plasmáticos de dicho factor hasta alcanzar un máximo entre los 13 y 17 años de vida. A diferencia de ello, son constantes las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo II durante toda la fase de crecimiento posnatal.

La fase de aceleración de crecimiento para la etapa de la pubertad (fig. 24-8) depende en parte del efecto anabólico proteínico de los andrógenos; la secreción de andrógenos suprarrenales se intensifica en ese lapso en los dos géneros; sin embargo, también pro-

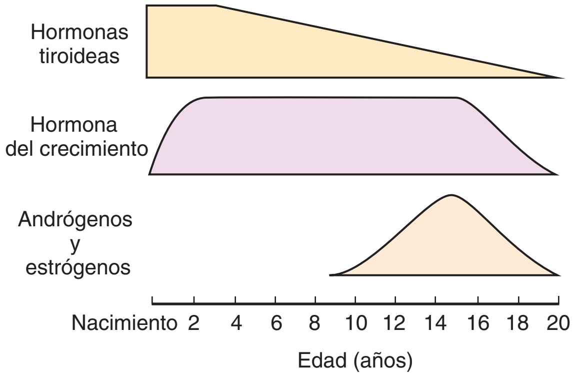


FIGURA 24-10 Importancia relativa de las hormonas en el crecimiento de seres humanos a diversas edades. (Por cortesía de DA Fisher.)

viene de una interacción entre las hormonas sexuales, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. El tratamiento a base de estrógenos y andrógenos intensifica la secreción de somatotropina en respuesta a estímulos e incrementa el valor plasmático de IGF-I, como consecuencia del aumento en la hormona circulante; ello, a su vez, desencadena el crecimiento.

En el comienzo, los andrógenos y los estrógenos estimulan el crecimiento, pero estos últimos al final lo terminan, al hacer que se fusionen las epífisis con las diáfisis de huesos largos (cierre epifisario). Una vez cerradas las epífisis, termina el crecimiento longitudinal (cap. 23); ésta es la razón por la cual los sujetos con precocidad sexual frecuentemente son enanos. Por otra parte, si el varón sufre castración antes de la pubertad, tiende a ser alto, a causa de la reducción de su producción de estrógeno y porque sus epífisis permanecen abiertas; de esta manera, persiste el crecimiento después de la etapa normal de la pubertad.

Cuando se proporciona hormona del crecimiento a animales sin hipófisis, ellos no crecen con la misma rapidez que lo hacen cuando son tratados con hormonas de crecimiento y tiroideas. Estas últimas solas no modifican el crecimiento en dicha situación. Por consiguiente, su acción es permisiva en relación con la hormona del crecimiento, tal vez por potenciación de las acciones de las somatomedinas. Al parecer, son necesarias las hormonas tiroideas para que sea totalmente normal la secreción de hormona del crecimiento; los valores basales de esta última son normales en el hipotiroidismo, pero a menudo disminuye la respuesta a la hipoglucemia. Las hormonas tiroideas originan efectos amplios en la osificación de cartílagos, el crecimiento de piezas dentales, el contorno de la cara y las proporciones corporales. Los enanos hipotiroideos (también llamados **cretinos**) poseen rasgos infantiloides (fig. 24-11). La persona de muy corta estatura por panhipopituitarismo tiene características congruentes con su edad cronológica hasta la pubertad, pero dado que no tendrá maduración sexual, presentará rasgos juveniles en la vida adulta (recuadro clínico 24-2).

El efecto de la insulina en el crecimiento se expone en el capítulo 21. Los animales diabéticos no crecen y la insulina estimula el crecimiento en animales sin hipófisis. Sin embargo, el crecimiento es relevante sólo si se aportan grandes cantidades de carbohidratos y proteínas con la insulina. Las hormonas corticosuprarrenales diferentes de los andrógenos ejercen una acción permisiva en el crecimiento; los animales sin suprarrenales no crecen, salvo que, por medio de la reposición hormonal, se conserve la presión arterial y la suficiencia circulatoria. Por otra parte, los glucocorticoides son inhibidores potentes del crecimiento por su acción directa en las células; la utilización de dosis farmacológicas de éstos en niños torna lento o interrumpe el crecimiento durante toda la corticoterapia.

RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO

En niños, luego de enfermedades o inanición, se observa un periodo de **recuperación del crecimiento** (fig. 24-12); en éste, el ritmo de crecimiento supera lo normal. La aceleración del crecimiento suele persistir hasta llegar a la curva que se tenía de ese

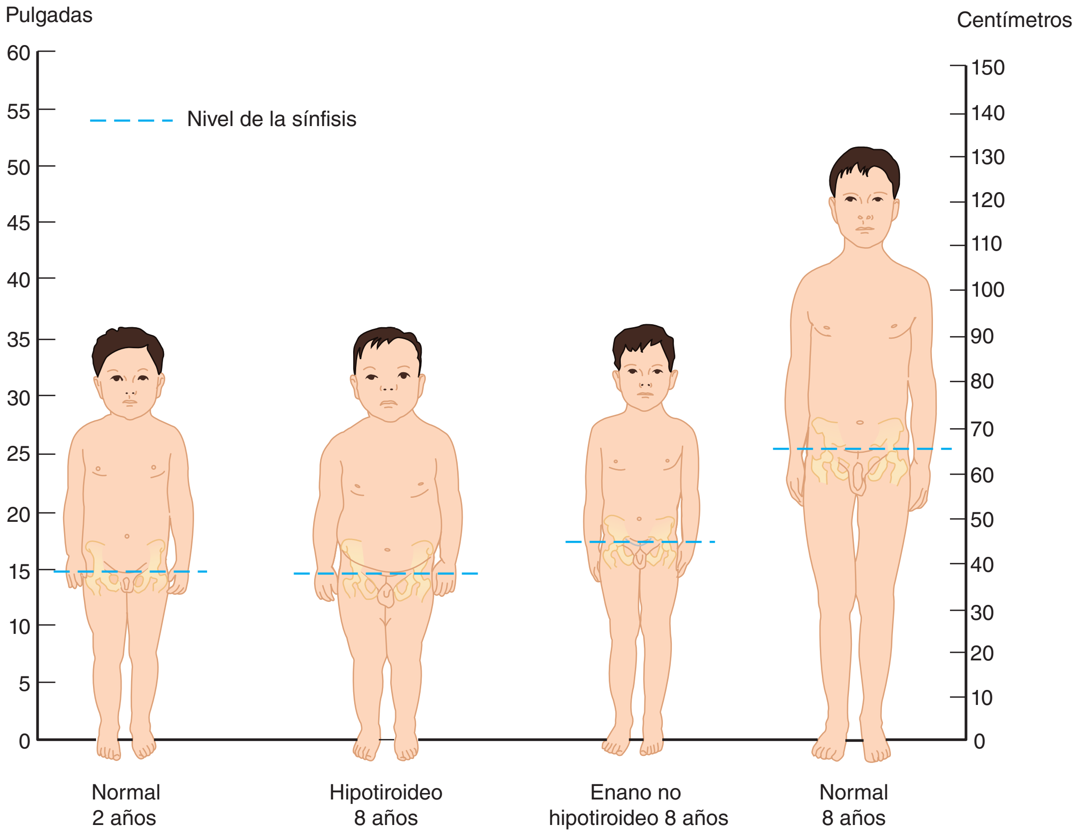


FIGURA 24-11 **Crecimiento normal y alterado.** Los enanos hipotiroideos (cretinos) conservan sus proporciones infantiles, en tanto los que tienen talla corta de origen constitucional y, en menor magnitud, aquéllos con hipopituitarismo, muestran proporciones que son características de su edad cronológica. (Con autorización de Wilkins L: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 3rd ed, Thomas, 1966.)

RECUADRO CLÍNICO 24-2

Enanismo

Los comentarios sobre el control del crecimiento sugieren que la talla corta puede tener diversos orígenes. Tal vez provenga de deficiencias de hormona liberadora de la hormona del crecimiento, somatotropina o de una menor secreción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. La deficiencia aislada de somatotropina casi siempre depende de deficiencia de hormona liberadora de la hormona del crecimiento y, en estos casos, la respuesta de la hormona del crecimiento a GHRH es normal. Sin embargo, algunas personas con la deficiencia aislada de tal hormona muestran anomalías en las células somatotropas. En otro grupo de niños enanos, la concentración plasmática de hormona de crecimiento es normal o mayor, pero los receptores de esta hormona no reaccionan, como consecuencia de mutaciones que los inactivan (pierden su función). El cuadro clínico resultante se conoce como **insensibilidad a la hormona del crecimiento** o **enanismo de Laron**. En esos casos, disminuye de manera extraordinaria el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I plasmático y la proteína 3 fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina, la cual depende también de somatotropina. Los pigmeos africanos muestran concentraciones plasmáticas normales de hormona del crecimiento y una disminución pequeña en el valor plasmático de proteína que se fija a la somatotropina. Sin embargo, su concentración plasmática de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I no aumenta en la pubertad y su crecimiento es menor que el de testigos no enanos, durante toda la prepubescencia.

La talla corta también puede ser causada por mecanismos que no dependen de defectos específicos en el eje de la hormona del crecimiento. Es un signo característico del hipotiroidismo de niños (cretinismo) y se observa en pacientes con pubertad temprana (precoz); también es parte del síndrome de **disgenesia gonadal** y, en ella, los pacientes tienen una estructura cromosómica XO en vez de XX o XY (cap. 25). Diversos trastornos de huesos y del metabolismo originan deficiencia del crecimiento y, en muchos casos, se desconoce su causa ("retraso constitucional del crecimiento"). El maltrato y el descuido crónicos también originan enanismo en niños, el cual no depende de la nutrición deficiente; se conoce dicho problema como **enanismo psicosocial** o **síndrome de Kaspar Hauser**, en honor del primer paciente cuyo caso se publicó originalmente. Por último, la **acondroplasia**, que es la modalidad más habitual de enanismo en seres humanos, se caracteriza por extremidades cortas y tronco normal. Es un trastorno dominante autosómico originado por mutación del gen que codifica el **receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos** (**FGFR3**); este miembro de dicha familia se expresa normalmente en cartílago y cerebro.

El tratamiento del enanismo depende de su causa primaria; si las medidas se comienzan de modo oportuno en la infancia, es factible que el niño alcance la estatura normal. El hecho de contar con las formas de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I obtenidas por bioingeniería, ha mejorado enormemente el tratamiento en casos de deficiencia de ambas hormonas.

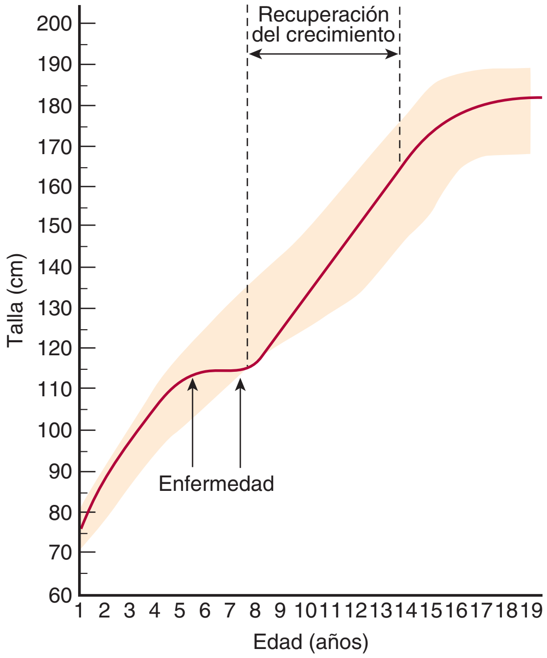


FIGURA 24-12 **Curva de crecimiento de un varón normal, el cual padeció una enfermedad que comenzó a los cinco años de vida y terminó a los siete años.** La "recuperación" del crecimiento al final permitió que tuviera la talla correspondiente a su curva normal previa. (Con autorización de Boersma B, Wit JM: Catch-up growth, Endocr Rev 1997;18:646.)

parámetro, para después lentificarse y seguir el ritmo normal. Se desconocen los mecanismos que desencadenan y controlan la recuperación del crecimiento.

EFECTOS DE LA INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

CAMBIOS EN OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Los cambios muy amplios que aparecen después de que la hipófisis fue extirpada por cirugía o destruida por alguna enfermedad en seres humanos o animales, son previsibles en cuanto a las funciones hormonales sabidas de la glándula. En el hipopituitarismo, se atrofia la corteza suprarrenal y la glándula secreta valores reducidos de glucocorticoides y hormonas sexuales. Faltan los incrementos de la secreción de aldosterona inducidos por estrés, pero son normales la secreción basal de dicha hormona y los incrementos inducidos por la depleción de sodio, por lo menos durante algún tiempo. No surge deficiencia de mineralocorticoides y, por tal razón, no aparecen pérdida de sodio ni choque hipovolémico, pero la imposibilidad de incrementar la secreción de glucocorticoides hace que las personas con insuficiencia hipofisaria sean muy sensibles a los estados de estrés. En el capítulo 22, se comentó la aparición de pérdida de sodio en el hipopituitarismo de vieja fecha. Se observa inhibición del crecimiento (véase antes). La función tiroidea llega a concentraciones muy bajas y el sujeto casi no tolera el frío. Surge atrofia de las gónadas, cesan los ciclos menstruales y desaparecen algunas de las características sexuales secundarias.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

Los animales sin hipófisis tienden a presentar hipoglucemia, en particular con el ayuno. La hipofisectomía mejora la diabetes mellitus (cap. 21) e intensifica de modo extraordinario el efecto hipoglucemiante de la insulina; ello se debe en parte a la deficiencia de hormonas corticosuprarrenales, pero los animales sin hipófisis son más sensibles a la insulina en comparación con aquellos que no tienen suprarrenales, porque también carecen del efecto antiinsulínico de la hormona del crecimiento.

METABOLISMO DEL AGUA

La destrucción selectiva de la adenohipófisis y los núcleos supraópticos ocasiona diabetes insípida (cap. 18), pero la eliminación de las dos mitades de la hipófisis por lo general sólo origina poliuria transitoria. En el pasado, se pensaba que la adenohipófisis secretaba una "hormona diurética", pero la mejoría de la diabetes insípida se puede explicar realmente por la reducción de la carga osmótica impuesta al organismo para su excreción. Las partículas osmóticamente activas retienen agua en los túbulos renales (cap. 38). A causa de la deficiencia de hormona adrenocorticotrópica disminuye el catabolismo proteínico en animales sin hipófisis. Dada la deficiencia de hormona estimulante de tiroides, el metabolismo es pequeño. Como consecuencia, un número menor de productos osmóticamente activos del catabolismo son filtrados y disminuye el volumen de orina, incluso en ausencia de vasopresina. La deficiencia de somatotropina contribuye al decremento de la filtración glomerular en animales sin hipófisis y la hormona del crecimiento intensifica dicha filtración y también el flujo plasmático por los riñones en seres humanos. Por último, ante la deficiencia de glucocorticoides, también se advierte deficiente excreción de la carga de agua, la cual se identifica en animales sin suprarrenales. Por todo lo comentado, la actividad "diurética" de la adenohipófisis se podría explicar por las acciones de las hormonas adrenocorticotrópica, estimulante de tiroides y del crecimiento.

OTRAS ALTERACIONES

Si la deficiencia de hormona del crecimiento aparece en la vida adulta, por lo regular se acompaña de deficiencias en otras hormonas adenohipofisarias. La escasez de hormona adrenocorticotrópica y otras hormonas hipofisarias con actividad de hormona estimulante de melanocitos quizás explique la palidez de la piel en personas con hipopituitarismo. En adultos se advierte moderada pérdida de proteínas, pero la consunción no constituye un signo característico del hipopituitarismo en seres humanos y muchos sujetos con insuficiencia hipofisaria están nutridos de modo satisfactorio.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA EN SERES HUMANOS

Los tumores de la adenohipófisis originan insuficiencia hipofisaria. Otra causa de hipopituitarismo son los quistes supraselares, restos de la bolsa de Rathke, los cuales se agrandan y comprimen la hipófisis. En mujeres que presentan un episodio de choque por hemorragia puerperal, puede haber infarto de la hipófisis y más adelante en el puerperio tal vez surja necrosis de la glándula (**síndrome de Sheehan**). El riego sanguíneo del lóbulo anterior es vulnerable porque las finas arterias descienden por el infundíbulo a través del diafragma rígido de la silla turca, y durante el embarazo hay agrandamiento de la hipófisis. El infarto de la glándula es muy inusual en varones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La hipófisis (glándula pituitaria) es un órgano indispensable para regular las funciones de las glándulas de todo el organismo y ejerce acciones endocrinas independientes, en órganos y tejidos periféricos de muy diversa índole. Está formada por dos lóbulos funcionales en los seres humanos: el anterior, o adenohipófisis, secreta innumerables hormonas trópicas y, el posterior, o neurohipófisis, el cual contiene terminaciones nerviosas, que libera oxitocina y vasopresina. El lóbulo intermedio es notable en vertebrados inferiores, pero no en seres humanos ni en otros mamíferos.
- Las células corticotropas de la adenohipófisis sintetizan proopiomelanocortina, precursora de hormona adrenocorticotrópica, endorfinas y melanocortinas; estas últimas intervienen de manera decisiva en el control de la pigmentación cutánea, en tanto la hormona adrenocorticotrópica es la reguladora primaria de dicha pigmentación en los mamíferos.
- La hormona del crecimiento (somatotropina) es sintetizada por las células somatotropas y muestra enorme especificidad por cada especie. Su secreción es episódica en reacción a factores hipotalámicos y también está sujeta a inhibición por un bucle retroalimentario. Parte del fondo común circulante de la hormona está fijado a proteína.
- La hormona del crecimiento activa el crecimiento e influye en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, para reaccionar a situaciones de gran urgencia. De las acciones periféricas de dicha hormona, muchas (pero no todas) pueden atribuirse a su propiedad de estimular la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I).
- El crecimiento expresa una interrelación compleja de acciones de la somatotropina, de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y otras hormonas, así como de influencias extrínsecas y de factores genéticos. Las consecuencias de la producción excesiva o deficiente de las influencias en cuestión depende de la fecha en que ocurra, es decir, antes o después de la pubertad. Las deficiencias en los componentes de la vía de la hormona de crecimiento en la niñez culminan en enanismo y, la producción excesiva ocasiona gigantismo, acromegalia o ambos cuadros clínicos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. De las hormonas siguientes: ¿cuál ejerce el menor efecto en el crecimiento?
   A) somatotropina
   B) testosterona
   C) tiroxina (T_4)
   D) insulina
   E) vasopresina
2. De las hormonas hipofisarias siguientes: ¿cuál es un péptido opioide?
   A) hormona estimulante de melanocitos α (α-MSH)
   B) hormona estimulante de melanocitos β
   C) hormona adrenocorticotrópica
   D) hormona del crecimiento
   E) endorfina β

3. De las siguientes situaciones: ¿cuál *no* es característica del hipopituitarismo?
   A) caquexia
   B) infertilidad
   C) palidez
   D) hipometabolismo basal
   E) intolerancia al estrés

4. Un científico observa que la infusión intravenosa de hormona del crecimiento en la eminencia media del hipotálamo en animales de experimentación, inhibe la secreción de dicha hormona, y llega a la conclusión que eso prueba que tal sustancia ejerce un mecanismo de retroalimentación para inhibir la secreción de hormona liberadora de la hormona del crecimiento. ¿Es aceptable tal conclusión?
   A) no, porque la hormona del crecimiento no cruza la barrera hematoencefálica
   B) no, porque la hormona del crecimiento infundida quizás estimule la secreción de dopamina
   C) no, porque las sustancias colocadas en la eminencia media pueden ser transportadas a la adenohipófisis
   D) sí, porque la hormona del crecimiento administrada a nivel sistémico inhibe su propia secreción
   E) sí, porque la hormona del crecimiento se fija a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y la inactiva

5. El receptor de hormona del crecimiento
   A) activa las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s)
   B) necesita de la dimerización para ejercer sus efectos
   C) debe internalizarse para llevar a cabo sus acciones
   D) se asemeja al receptor del **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I**
   E) se asemeja al receptor de hormona adrenocorticotrópica

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Ayuk J, Sheppard MC: Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J 2006;82:24.

Boissy RE, Nordlund JJ: Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans: A review. Pigment Cell Res 1997;10:12.

Buzi F, Mella P, Pilotta A, Prandi E, Lanfranchi F, Carapella T: Growth hormone receptor polymorphisms. Endocr Dev 2007;11:28.

Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, Lovell-Badge R, Robinson ICAF: SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:2907.

Hindmarsh PC, Dattani MT: Use of growth hormone in children. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:260.

Gónadas: desarrollo y función del aparato reproductor

CAPÍTULO

25

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas principales secretadas por las células de Leydig y de Sertoli de testículos y folículos de Graaf y cuerpo lúteo en el ovario.
- Resumir la función de los cromosomas, las hormonas y otros factores similares en la definición del género y el desarrollo.
- Resumir los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad en varones y mujeres.
- Resumir los cambios hormonales y sus efectos fisiológicos durante la perimenopausia y la menopausia.
- Mencionar los estímulos fisiológicos y los medicamentos que afectan la producción de prolactina.
- Describir los pasos de la espermatogénesis y los mecanismos que generan la erección y eyaculación.
- Distinguir la estructura general de la testosterona y describir su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir los procesos que intervienen en la regulación de la secreción de testosterona.
- Describir los cambios fisiológicos que ocurren en el aparato reproductor femenino durante el ciclo menstrual.
- Distinguir las estructuras generales del estradiol 17β y la progesterona y caracterizar su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir la función de la hipófisis y el hipotálamo en la regulación de la función ovárica y la participación de los mecanismos de retroalimentación en este proceso.
- Mencionar los cambios hormonales que acompañan al embarazo y al parto.
- Resumir los procesos que participan en la lactancia.

INTRODUCCIÓN

La genética moderna y la embriología experimental han establecido que, en la mayoría de las especies de mamíferos, las diferencias múltiples entre machos y hembras dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y un solo par de estructuras endocrinas, los testículos en el macho y los ovarios en la hembra. La diferenciación de las gónadas primitivas para formar testículos u ovarios dentro del útero, se determina de manera genética en el ser humano, pero la formación de los genitales masculinos depende de la presencia de testículos funcionales y secretores; en ausencia de tejido testicular, el desarrollo será femenino. La evidencia indica que el comportamiento sexual masculino y, en algunas especies, el patrón masculino de secreción de gonadotropinas, son consecutivos a la acción de las hormonas masculinas sobre el encéfalo en el curso del principio del desarrollo embrionario. Después del nacimiento, las gónadas permanecen latentes hasta la adolescencia, cuando son activadas por las gonadotropinas provenientes de la adenohipófisis. Las hormonas secretadas por las gónadas en esa etapa provocan la aparición de las características típicas del varón o la mujer maduros y el inicio del ciclo sexual en la mujer. En mujeres, la función ovárica muestra regresión después de varios años y los ciclos sexuales cesan (menopausia). En los varones, la función gonadal disminuye lentamente conforme avanza la edad, pero persiste la habilidad de generar gametos viables.

En ambos géneros, las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (**gametogénesis**) y la secreción de **hormonas sexuales**. Los **andrógenos** son las hormonas sexuales con acción masculinizante; los **estrógenos** son las feminizantes. De modo normal, en ambos géneros se secretan los dos tipos de hormonas. Los testículos originan gran cantidad de andrógenos, principalmente **testosterona**, pero también secretan pequeñas cantidades de estrógenos. Los ovarios descargan cifras altas de estrógenos y pequeñas de andrógenos. En los dos géneros, la corteza suprarrenal secreta andrógenos y una parte de éstos se convierte en estrógenos en la grasa y otros tejidos extragonadales y extrasuprarrenales. Los ovarios también liberan **progesterona**, esteroide con funciones especiales para preparar el útero para el embarazo. Especialmente durante este último, los ovarios producen una hormona polipeptídica denominada **relaxina**, la cual relaja los ligamentos de la sínfisis del pubis y reblandece el cuello uterino, facilitando el parto. En ambos géneros, las gónadas secretan otros polipéptidos, como **inhibina B**, un polipéptido que inhibe la secreción de hormona estimulante de los folículos (FSH).

Las funciones tanto secretora como gametógena de las gónadas dependen de la secreción de gonadotropinas de la adenohipófisis, la hormona estimulante de los folículos y hormona luteinizante (LH).

Las hormonas sexuales y la inhibina B ejercen retroalimentación para inhibir la secreción de gonadotropinas. En el varón, la secreción de gonadotropinas no es cíclica, pero en las mujeres pospubescentes es necesario que las gonadotropinas se secreten de manera ordenada y secuencial para conseguir la menstruación, el embarazo y la lactancia.

DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUALES

CROMOSÓMICO

Cromosomas sexuales

Desde el punto de vista genético, el género es definido por dos estructuras llamadas **cromosomas sexuales** para distinguirlos de los **cromosomas somáticos** (**autosomas**). En seres humanos y muchos otros mamíferos, los cromosomas sexuales se denominan X y Y. El cromosoma Y es necesario y suficiente para la generación de testículos, y el producto genético que define los testículos se denomina SRY (por la región que define el género en el cromosoma Y). El SRY es una proteína reguladora, la cual se une al ácido desoxirribonucleico (DNA). Dobla a este último y actúa como factor transcripcional, iniciando la transcripción de una secuencia de genes que son necesarios para la diferenciación testicular, incluidos los genes de la **sustancia inhibidora de los conductos de Müller** (**MIS**; véase más adelante). El gen de SRY se ubica cerca de la punta del brazo corto del cromosoma Y humano. Las células masculinas con un número diploide de cromosomas contienen un cromosoma X y otro Y (patrón XY), mientras las células femeninas poseen dos cromosomas X (patrón XX). Como consecuencia de la meiosis durante la gametogénesis, cada óvulo normal contiene un solo cromosoma X, pero la mitad de los espermatozoides normales posee un cromosoma X y la otra mitad contiene un cromosoma Y (fig. 25-1). Cuando un espermatozoide que muestra un cromosoma Y fertiliza un óvulo, surge un patrón XY y el cigoto será **masculino desde el punto de vista genético**. Cuando se fertiliza con un espermatozoide que contiene X, el patrón será XX y el cigoto corresponderá al género **femenino desde el punto de vista genético**. En el capítulo 1, se describe la división celular y la naturaleza química de los cromosomas.

Cromosomas humanos

Es posible estudiar con detalle los cromosomas humanos. Las células humanas se cultivan en tejidos; se tratan con colquicina, que detiene la mitosis en la metafase; se exponen a una solución hipotónica que edematiza y dispersa los cromosomas y se prensan en dos laminillas. Las técnicas de tinción permiten identificar a cada cromosoma y estudiarlo con precisión (fig. 25-2). Hay 46 cromosomas: en los varones, 22 pares de autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y. En la mujer, 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. La disposición de los cromosomas es arbitraria (**cariotipo**). Cada par de autosomas se identifica con los números uno a 22 con base en sus características morfológicas.

Cromatina sexual

Poco después de iniciada la división celular durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X de las células somáticas en la mujer sana, se desactiva desde el punto de vista funcional. En las personas enfermas que poseen más de dos cromosomas X, sólo uno permanece activo. El paso que normalmente origina la desactivación comienza en un centro de desactivación de X en el cromosoma, probablemente a través del factor transactivador CTCF (para el factor fijador de CCCTC), el cual también es inducido en la impresión genética. Sin embargo, todavía no se conocen todos los detalles de este proceso de desactivación. El cromosoma X que permanece activo es un hecho aleatorio; de esta manera, normalmente un cromosoma X sigue siendo activo en 50% de las células y el otro cromosoma X lo es en el otro 50%. La selección persiste a lo largo de las divisiones ulteriores de estas células y, por tanto, algunas de las células somáticas en las mujeres adultas contienen un cromosoma X activo de origen paterno y otras poseen un cromosoma X activo de origen materno.

En las células sanas, el cromosoma X inactivo se condensa y se puede observar en diversos tipos celulares, casi siempre cerca de la membrana nuclear, en forma de **cuerpo de Barr**, también llamada cromatina sexual (fig. 25-3). Así, existe un cuerpo de Barr por cada cromosoma X adicional en la célula. Asimismo, el cromosoma X inactivo se observa como un pequeño “palillo de tambor” de cromatina que se proyecta desde el núcleo en uno a 15% de los leucocitos polimorfonucleares en la mujer mas no en el varón (fig. 25-3).

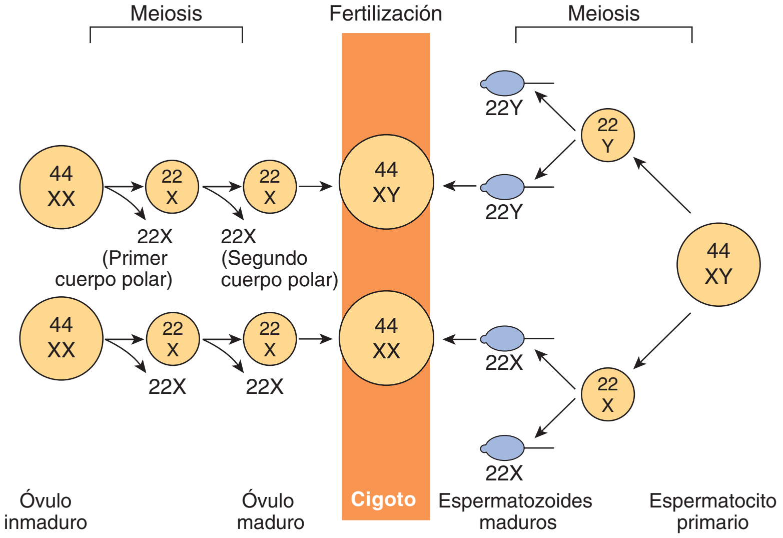

Meiosis
Fertilización
Meiosis
44 XX
22 X
22 X
44 XY
22Y
22 Y
22Y
44 XY
22X (Primer cuerpo polar)
22X (Segundo cuerpo polar)
44 XX
22 X
22 X
44 XX
22X
22X
22X
22 X
22X
Óvulo inmaduro
Óvulo maduro
Cigoto
Espermatozoides maduros
Espermatocito primario

FIGURA 25-1 **Bases para definir el género genético.** Durante la división meiótica en dos fases de la mujer, sólo una célula sobrevive como óvulo maduro. En el varón, la división meiótica genera la formación de cuatro espermatozoides, dos con cromosoma X y dos con cromosoma Y. Por tanto, la fertilización produce un cigoto masculino con 22 pares de autosomas, y un cromosoma X o Y, o un cigoto femenino con 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. Nótese que, con fines de claridad, esta figura y las figuras 25-6 y 25-7 difieren de la nomenclatura internacional actual para los cariotipos, que enumera el número total de cromosomas seguido del patrón de los cromosomas sexuales. Como consecuencia, XO es 45,X; XY es 46,XY; XXY es 47,XXY y así sucesivamente.

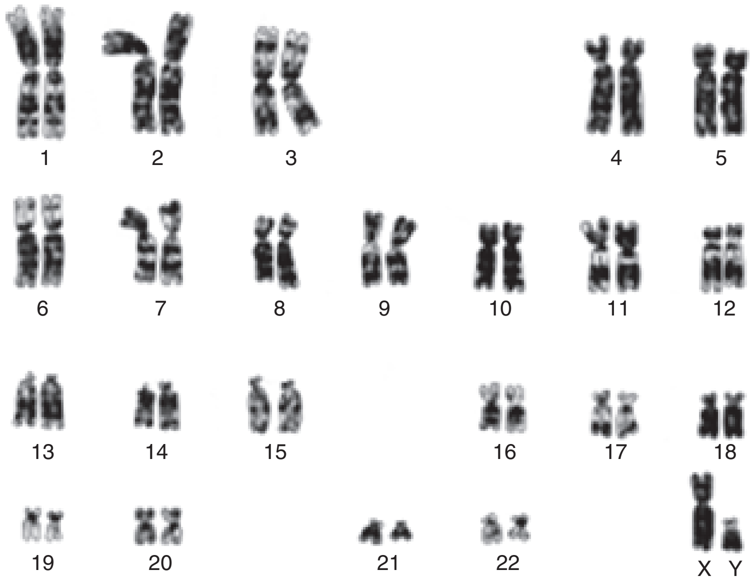

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X Y

FIGURA 25-2 **Cariotipo de un varón sano.** Los cromosomas fueron objeto de tinción de Giemsa, la cual genera un patrón de bandas característico. (Con autorización de Lingappa, VJ, Farey K: *Physiological Medicine,* McGraw-Hill, 2000.)

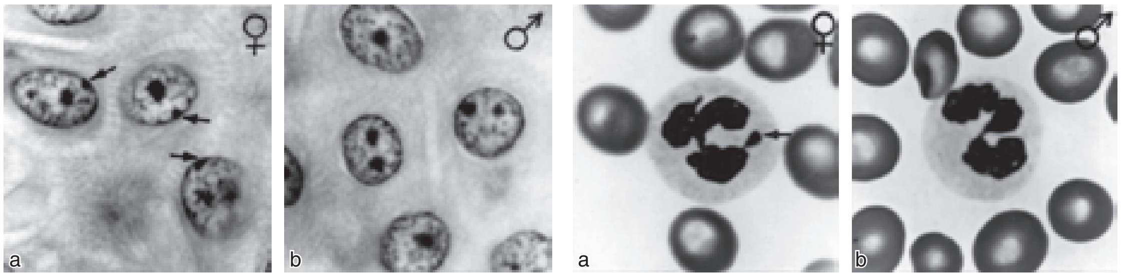


FIGURA 25-3 **Izquierda: cuerpo de Barr (flechas) en la capa de células espinosas epidérmicas. Derecha: apéndice nuclear (“palillo de tambor”) señalado con la flecha en los leucocitos.** (Con autorización de Grumbach MM, Barr ML: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sex anomalies in man. Recent Prog Horm Res 1958;14:255.)

EMBRIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR HUMANO

Desarrollo de las gónadas

En cada lado del embrión, se forma una gónada primitiva a partir del tubérculo genital, condensación de tejido ubicado cerca de la glándula suprarrenal. En la gónada, aparece una **corteza** y una **médula**. Hasta la sexta semana de desarrollo, estas estructuras son idénticas en ambos géneros. En el embrión de género masculino, desde el punto de vista genético, en la médula se forma un testículo durante la séptima y la octava semanas y la corteza muestra regresión. Aparecen las células de Leydig y Sertoli y se secretan testosterona y sustancia inhibidora de los conductos de Müller. En el embrión de género genético femenino, la corteza se convierte en el ovario y la médula sufre regresión. El ovario embrionario no libera hormonas. El tratamiento hormonal de la madre no repercute en la diferenciación gonadal (a diferencia de la de conductos y genital) en el ser humano, a diferencia de lo que ocurre en algunos animales de experimentación.

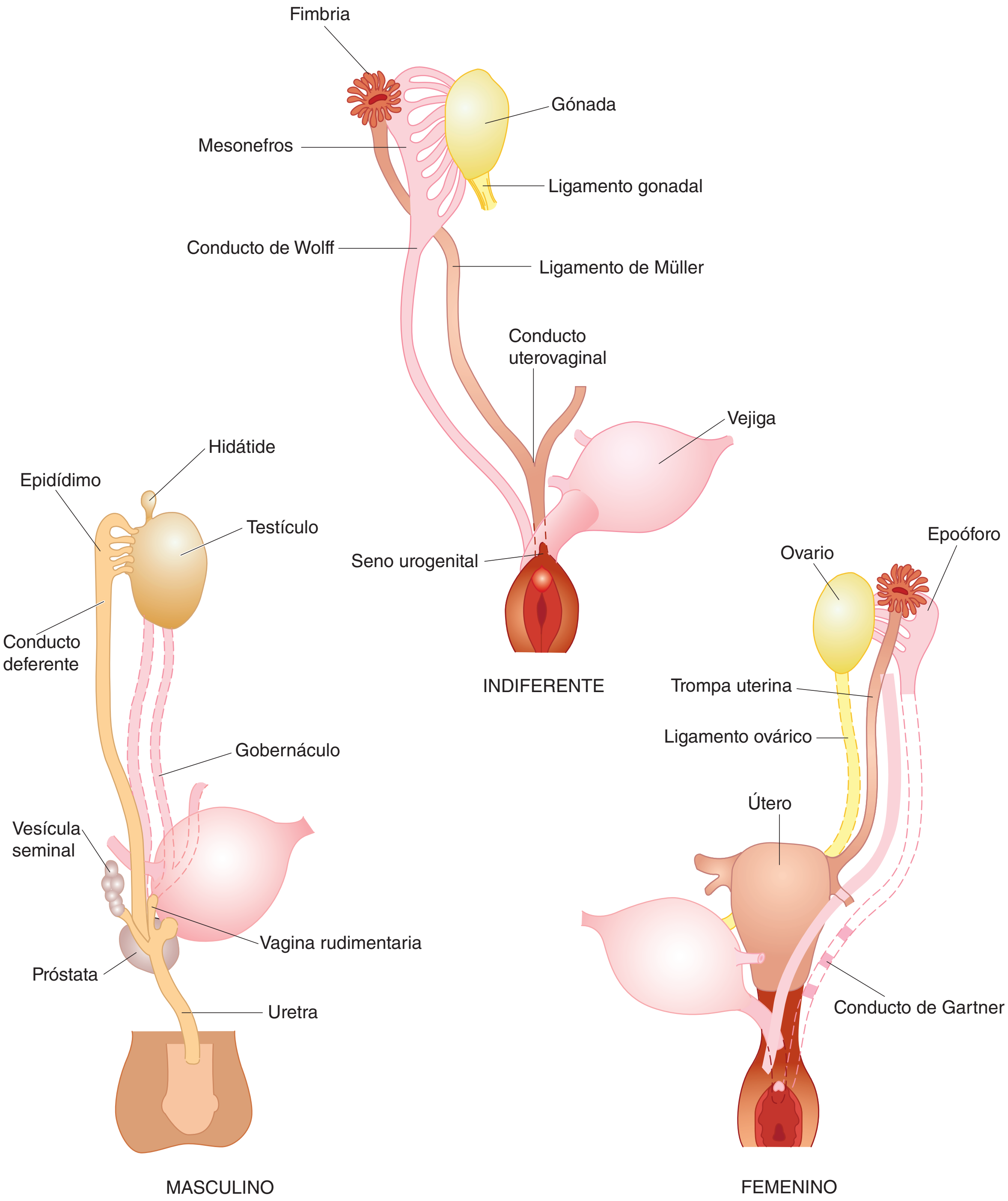

Fimbria
Gónada
Mesonefros
Ligamento gonadal
Conducto de Wolff
Ligamento de Müller
Conducto uterovaginal
Vejiga
Seno urogenital
INDIFERENTE
Hidátide
Epidídimo
Testículo
Conducto deferente
Gobernáculo
Vesícula seminal
Vagina rudimentaria
Próstata
Uretra
MASCULINO
Ovario
Epoóforo
Trompa uterina
Ligamento ovárico
Útero
Conducto de Gartner
FEMENINO

FIGURA 25-4 Diferenciación embrionaria de los genitales internos masculinos y femeninos (conductos genitales) a partir de los conductos de Wolff (masculino) y Müller (femenino). (Con autorización de De Corning HK, Wilkins L. *Williams Textbook of Endocrinology,* 7th ed. Wilson JD, Foster DW [editores]. Saunders, 1985.)

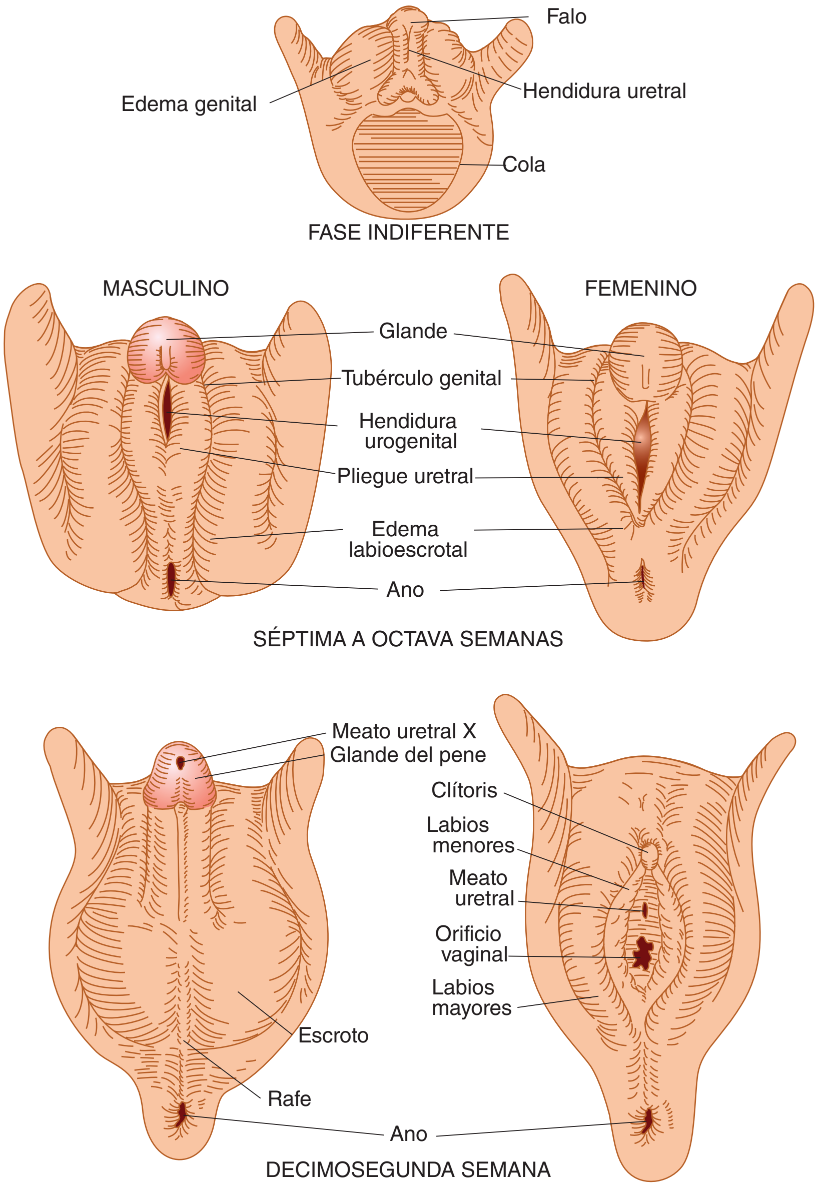

Falo
Edema genital
Hendidura uretral
Cola
FASE INDIFERENTE
MASCULINO
FEMENINO
Glande
Tubérculo genital
Hendidura urogenital
Pliegue uretral
Edema labioescrotal
Ano
SÉPTIMA A OCTAVA SEMANAS
Meato uretral X
Glande del pene
Clítoris
Labios menores
Meato uretral
Orificio vaginal
Labios mayores
Escroto
Rafe
Ano
DECIMOSEGUNDA SEMANA

FIGURA 25-5 **Diferenciación de los genitales externos masculinos y femeninos a partir de las estructuras primordiales indiferenciadas en el embrión.**

Embriología de los genitales

La embriología de las gónadas se resume en las figuras 25-4 y 25-5. Hacia la séptima semana de gestación, el embrión posee conductos genitales primordiales tanto masculinos como femeninos (fig. 25-4). En el feto sano de género femenino, los conductos de Müller se transforman en salpinges (oviductos) y útero. En el feto sano de género masculino los conductos de Wolff, uno a cada lado, se transforman en epidídimo y vasos deferentes. Los genitales externos son bipotenciales hasta la octava semana (fig. 25-5). Posteriormente, la hendidura urogenital desaparece y se forman los genitales masculinos o, en su defecto, permanece abierta y se constituyen los genitales femeninos.

Cuando el embrión posee testículos funcionales, se forman los genitales internos y externos masculinos. Las células de Leydig del testículo fetal secretan testosterona y las células de Sertoli liberan **sustancia inhibidora de los conductos de Müller** (**MIS**, también conocida como factor de regresión de los conductos de Müller o MRF). Esta sustancia es un homodímero de 536 aminoácidos que forma parte de la superfamilia de factores β transformadores del crecimiento (TGF-β), la cual comprende las inhibinas y las activinas. Tanto la sustancia inhibidora de los conductos de Müller como la testosterona actúan de manera unilateral sobre los genitales internos, frente a los externos. Dicha sustancia inhibidora propicia regresión de los conductos de Müller por apoptosis en el lado donde se secreta, y la testosterona fomenta el desarrollo de los vasos deferentes y estructuras afines a partir de los conductos de Wolff. El metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona, induce la formación de los genitales externos masculinos y las características sexuales secundarias masculinas (fig. 25-6).

Las células de Sertoli continúan secretando sustancia inhibidora de los conductos de Müller, la cual llega a una concentración promedio de 48 ng/ml en el plasma de los niños de uno a dos años de edad. Posteriormente, desciende hasta una cifra reducida en la pubertad y así persiste el resto de la vida. En ni-

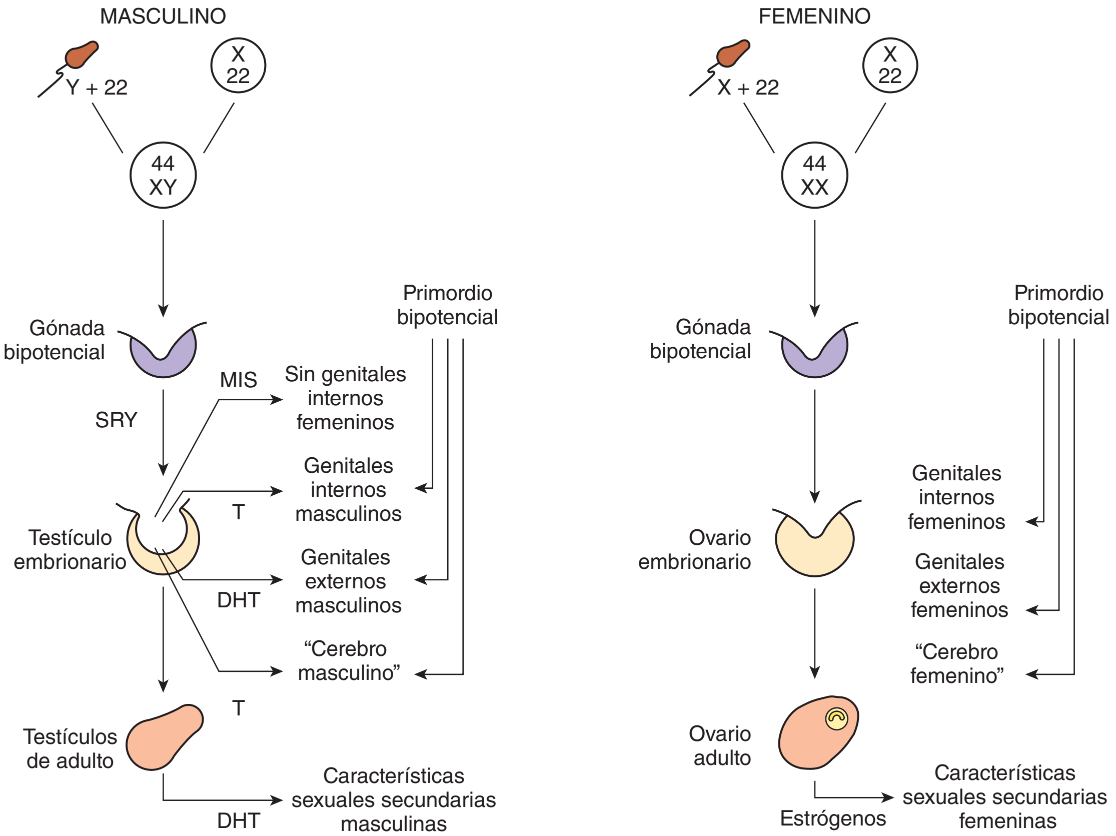

MASCULINO
Y + 22
X 22
44 XY
Gónada bipotencial
SRY
MIS
Sin genitales internos femeninos
Primordio bipotencial
Genitales internos masculinos
T
Testículo embrionario
Genitales externos masculinos
DHT
"Cerebro masculino"
T
Testículos de adulto
Características sexuales secundarias masculinas
DHT
FEMENINO
X + 22
X 22
44 XX
Gónada bipotencial
Primordio bipotencial
Genitales internos femeninos
Ovario embrionario
Genitales externos femeninos
"Cerebro femenino"
Ovario adulto
Características sexuales secundarias femeninas
Estrógenos

FIGURA 25-6 **Esquema de la definición, la diferenciación y la embriología sexual en el ser humano.** MIS, sustancia inhibidora de los conductos de Müller; T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona.

ñas, las células de la granulosa de los folículos ováricos pequeños generan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, pero la concentración plasmática es muy reducida o indetectable hasta la pubertad. Más adelante, el valor plasmático de dicha sustancia es similar a la del varón adulto, esto es, de unos 2 ng/ml. Todavía no se conocen las funciones de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller después de la vida embrionaria, pero probablemente participa en la maduración de las células germinativas en ambos géneros y en la regulación del descenso testicular en los niños.

Embriología del cerebro

Por lo menos en algunas especies, la embriología del cerebro y los genitales externos dependen en parte de los andrógenos al principio de la vida. En ratas, el contacto breve con los andrógenos durante los primeros días de vida, da pie a una conducta sexual de patrón masculino y una regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas después de la pubertad también de corte masculino. En ausencia de andrógenos, el patrón es femenino (cap. 18). En monos, se observan efectos similares en la conducta sexual por el contacto con andrógenos dentro del útero, pero el modelo de secreción de gonadotropinas sigue siendo cíclico. Asimismo, el contacto del feto humano de género femenino con andrógenos genera efectos masculinizantes importantes sobre la conducta. Sin embargo, las mujeres con síndrome adrenogenital por deficiencia congénita de las enzimas adrenocorticales (cap. 22) tienen ciclos menstruales normales cuando reciben cortisol. Como consecuencia, el ser humano, al igual que el mono, conserva su patrón cíclico de secreción gonadotrópica, no obstante el contacto intrauterino con andrógenos.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL ABERRANTE

Anomalías cromosómicas

Con base en la reseña anterior, es posible concluir que las anomalías del desarrollo sexual son consecutivas a alteraciones genéticas u hormonales, además de otras influencias teratógenas inespecíficas. En el cuadro 25-1, se enumeran los principales tipos de anomalías.

La falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera división meiótica, genera trastornos definidos (recuadro clínico 25-1). La meiosis es un proceso de dos fases y, si bien la falta de disyunción casi siempre ocurre durante la primera división meiótica, también puede ocurrir en la segunda, lo cual originaría anomalías cromosómicas más complejas. Además, al principio de algunas divisiones mitóticas después de la fertilización, se produce una ausencia de disyunción o se pierde un cromosoma sexual. El resultado de las mitosis erróneas en el protocigoto es el **mosaicismo**, donde dos o más poblaciones de células poseen distintos complementos cromosómicos. El **hermafroditismo verdadero**, trastorno en el cual el individuo posee tanto ovarios como testículos, quizás es consecutivo al mosaicismo XX/XY y otros patrones similares, aunque también son posibles otras aberraciones genéticas.

Otra anomalía cromosómica es la transposición de algunas regiones cromosómicas a otros cromosomas. Hay personas de

CUADRO 25-1 Clasificación de los principales trastornos de la diferenciación sexual en el ser humano*

Trastornos cromosómicos
Disgenesia gonadal (XO y variantes)
"Superhembras" (XXX)
Disgenesia de los túbulos seminíferos (XXY y variantes)
Hermafroditismo verdadero
Trastornos embrionarios
Seudohermafroditismo femenino
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante del feto
Exceso de andrógenos maternos
Tumor virilizante de ovario
Yatrógenos: tratamiento con andrógenos o algunos progestágenos sintéticos
Seudohermafroditismo masculino
Resistencia a los andrógenos
Desarrollo testicular anormal
Deficiencia congénita de hidroxilasa 17α
Hiperplasia suprarrenal congénita por bloqueo en la formación de pregnenolona
Anomalías no hormonales diversas

*La magnitud de muchos de estos síndromes varía de manera considerable, por lo que sus manifestaciones también son diversas.

género genético masculino con cariotipo XX puesto que el brazo corto del cromosoma Y del padre se transpuso con el cromosoma X paterno durante la meiosis y recibieron ese cromosoma X junto con el de la madre. Asimismo, la supresión de la porción pequeña del cromosoma Y que contiene SRY, genera mujeres con cariotipo XY.

Anomalías hormonales

Por lo regular, el desarrollo de los genitales externos masculinos responde a los andrógenos secretados por los testículos embrionarios, pero asimismo se desarrollan en los individuos de género femenino genético expuestos a andrógenos provenientes de otros orígenes durante la octava a decimotercera semanas de gestación. El síndrome resultante se denomina **seudohermafroditismo femenino**. Un seudohermafrodita es un individuo con constitución genética y gónadas de un género y genitales del otro. Después de la decimotercera semana los genitales ya se han constituido, pero el contacto con andrógenos origina hipertrofia de clítoris. El seudohermafroditismo femenino se debe a hiperplasia suprarrenal virilizante congénita (cap. 22) o a la suministración de andrógenos a la madre. Por otro lado, una causa de genitales externos femeninos en un individuo de género genético masculino (**seudohermafroditismo masculino**) es un desarrollo testicular deficiente. Puesto que los testículos también secretan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, los individuos de género genético masculino con testículos anómalos también poseen genitales internos femeninos.

Otra causa de seudohermafroditismo masculino es la **resistencia androgénica**, donde las hormonas masculinas no pueden ejercer todas sus acciones sobre los tejidos por diversas alteraciones congénitas. Una variedad de resistencia androgénica es la **deficiencia de reductasa 5α**, donde las enzimas encargadas de la producción de dihidrotestosterona, la cual corresponde a la forma activa de la testosterona, es deficiente. Las consecuencias de esta carencia se describen en la sección sobre aparato reproductor masculino. Otros tipos de resistencia androgénica son causados por diversas mutaciones en el gen del receptor androgénico, y los trastornos resultantes en la función de los receptores varían de muy leves a graves. Las anomalías leves provocan infertilidad con o sin ginecomastia. Cuando se pierde por completo la función de los receptores, el resultado es el **síndrome del testículo feminizante**, hoy conocido como **síndrome de resistencia androgénica completa**. En este trastorno, existe sustancia inhibidora de los conductos de Müller y se produce testosterona

RECUADRO CLÍNICO 25-1

Anomalías cromosómicas

Una alteración establecida en la gametogénesis es la **no disyunción**, fenómeno en el cual un par de cromosomas no se separa, de manera que ambos se transfieren a una de las células durante la meiosis. En la figura 25-7, se muestran cuatro de los cigotos anómalos que se forman como resultado de la no disyunción de uno de los cromosomas X durante la ovogénesis. En las mujeres con un cariotipo XO, las gónadas son rudimentarias o están ausentes, así que se forman genitales externos femeninos, la talla es baja y a menudo hay otras alteraciones congénitas concomitantes sin maduración sexual durante la pubertad. Este síndrome se denomina **disgenesia gonadal**, **agenesia ovárica** o **síndrome de Turner**. Los individuos con un cariotipo XXY, que es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales, tienen genitales masculinos. Durante la pubertad, la secreción de testosterona suele ser suficiente como para que aparezcan características masculinas, pero los túbulos seminíferos se encuentran alterados y la frecuencia de retraso mental es mayor comparado con lo normal. Este síndrome se conoce como **disgenesia de los túbulos seminíferos** o **síndrome de Klinefelter**. El patrón XXX ("superhembras") ocupa el segundo lugar sólo después del cariotipo XXY y quizás es todavía más frecuente en la población general puesto que no se acompaña de anomalías características. La combinación YO probablemente es letal.

La no disyunción del cromosoma 21 provoca la **trisomía 21**, trastorno cromosómico ligado al **síndrome de Down**. El cromosoma 21 adicional es normal, así que el síndrome de Down es un caso puro de un exceso de genes que genera alteraciones.

Hay muchas otras anomalías cromosómicas y enfermedades debidas a defectos de un solo gen. Por lo general, estos trastornos se diagnostican dentro del útero al analizar las células fetales en una muestra de líquido amniótico obtenida al introducir una aguja a través de la pared abdominal (**amniocentesis**) o, en las primera etapas del embarazo, al examinar las células fetales recolectadas mediante una biopsia con aguja de las vellosidades coriónicas (**obtención de muestra de las vellosidades coriónicas**).

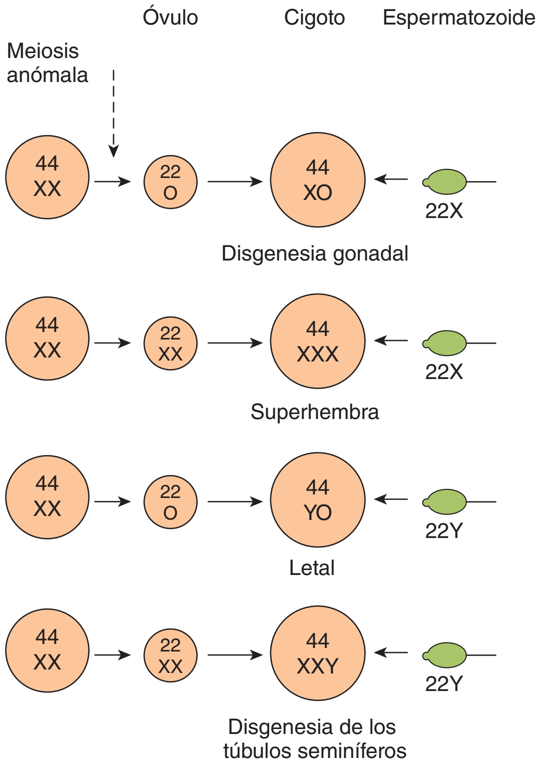


FIGURA 25-7 **Resumen de las cuatro anomalías posibles originadas por la falta de disyunción materna de los cromosomas sexuales en el momento de la meiosis.** Se cree que la combinación YO es letal, y que el feto muere dentro del útero.

en cantidad normal o incluso abundante. Los genitales externos son femeninos, pero la vagina es ciega puesto que no hay genitales internos femeninos. En los individuos con este síndrome, las glándulas mamarias crecen durante la pubertad y casi siempre se les considera mujeres hasta recibir el diagnóstico cuando buscan atención médica por amenorrea.

Vale la pena señalar que los individuos de género genético masculino con bloqueo congénito en la formación de pregnenolona, son seudohermafroditas, puesto que los andrógenos tanto testiculares como suprarrenales normalmente se forman a partir de dicha sustancia. Asimismo, ocurre seudohermafroditismo masculino cuando hay deficiencia congénita de la hidroxilasa 17α (cap. 22).

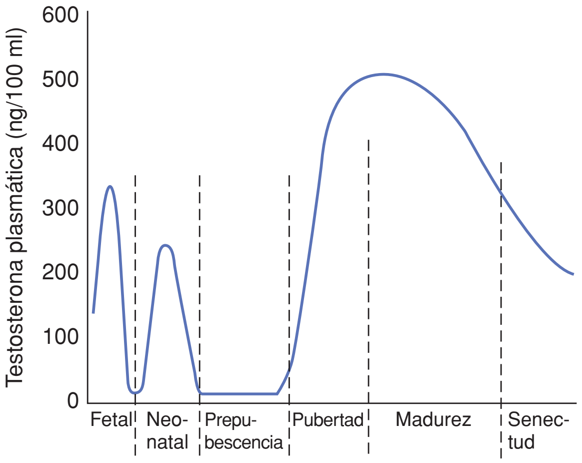


FIGURA 25-8 **Concentración plasmática de testosterona a diferentes edades del varón.**

PUBERTAD

Como ya se mencionó, antes del nacimiento el feto de género masculino sufre una descarga en la secreción de testosterona (fig. 25-8). En el periodo neonatal, aparece otra descarga con función desconocida, pero posteriormente las células de Leydig permanecen latentes. En mamíferos, sigue un periodo en el cual las gónadas de ambos géneros se conservan latentes hasta que son activadas por las gonadotropinas secretadas en la hipófisis para concretar la maduración final del aparato reproductor. Este periodo de maduración final se conoce como **adolescencia**. A menudo también se le llama **pubertad**, si bien ésta, estrictamente hablando, es el periodo donde las funciones endocrina y gametógena de las gónadas se han desarrollado hasta el punto en que es posible la reproducción. En niñas, el primer acontecimiento es la **telarquia**, la cual corresponde al crecimiento de las glándulas mamarias, seguido de **pubarquia**, crecimiento de vello púbico y axilar y, ulteriormente, la **menarquia**, primera menstruación. Por lo regular, los primeros periodos menstruales son anovulatorios y la ovulación se regulariza aproximadamente un año después. A diferencia de lo que sucede en el adulto, la exclusión de las gónadas desde la etapa del recién nacido hasta la pubertad, provoca un pequeño aumento en la secreción de gonadotropinas, de manera que las hormonas gonadales no interrumpen la secreción de gonadotropinas. En niñas de siete a 10 años de edad, la secreción de estrógenos y andrógenos aumenta lentamente antes de la elevación más rápida durante la adolescencia (fig. 25-9).

La edad de la pubertad es variable. En Europa y Estados Unidos, ha estado disminuyendo a velocidad de uno a tres meses por decenio durante más de 175 años. En Estados Unidos, la pubertad casi siempre ocurre entre los ocho y los 13 años de edad en niñas, y entre los nueve y los 14 años de vida en niños.

Otro acontecimiento observado durante la pubertad en el ser humano es el aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales (fig. 22-12). El inicio de este fenómeno se conoce como **adrenarquia**. Ésta comienza entre los ocho y los 10 años de edad en niñas y de los 10 a 12 años de vida en niños. La concentración de dehidroepiandrosterona (DHEA) alcanza su punto máximo alrededor de los 25 años en la mujer, un poco después en comparación con el varón. Aquélla desciende con lentitud hasta una cifra reducida en las personas de edad avanzada. Al parecer el incremento se debe a un aumento en la actividad de la hidroxilasa 17α.

Regulación de la pubertad

Las gónadas de los niños se pueden estimular con gonadotropinas; sus hipófisis contienen gonadotropinas y, sus hipotálamos, hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) (cap. 18). No obstante, tales gonadotropinas no se secretan. En monos inmaduros, es posible estimular ciclos menstruales normales por medio de la inyección pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, los cuales persisten siempre y cuando se prolongue la inyección pulsátil. Por tanto, al parecer la secreción pulsátil de dicha hormona es la que incita el inicio de la pubertad. Desde

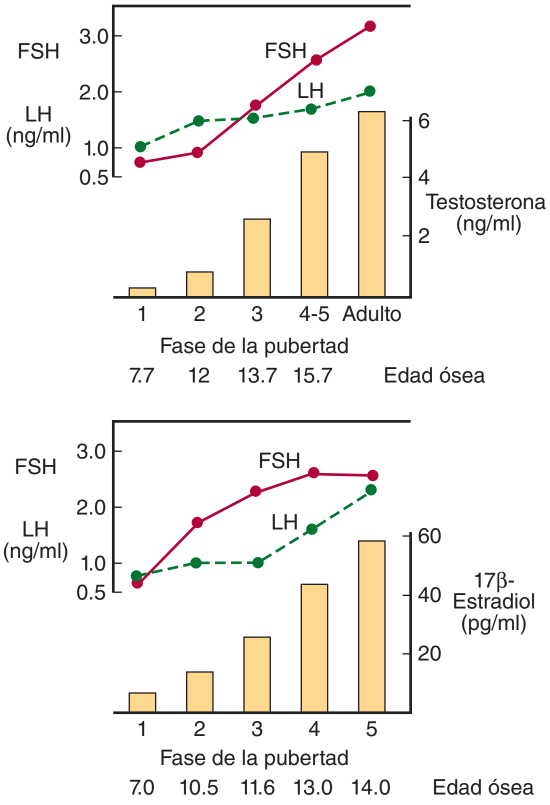


FIGURA 25-9 **Cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas durante la pubertad en niños (arriba) y niñas (abajo).** La primera fase de la pubertad es la preadolescencia en ambos géneros. En niños, la segunda fase se caracteriza por el crecimiento inicial de los testículos; la fase 3, por crecimiento del pene; la fase 4, por el crecimiento del glande del pene y, la fase 5, por los genitales del adulto. En niñas, la fase 2 se caracteriza por la presencia de botones mamarios; la fase 3, por la elevación y el crecimiento de las glándulas mamarias; la fase 4, por la proyección de las aréolas y, la fase 5, por las glándulas mamarias de la mujer adulta. FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante. (Modificada con autorización de Berenberg SR [editor]: *Puberty: Biologic and Psychosocial Components.* HE Stenfoert Kroese BV, 1975.)

el nacimiento hasta la pubertad, existe un mecanismo nervioso que impide la liberación pulsátil normal de tal hormona. No se conoce la naturaleza del mecanismo que inhibe al generador pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, pero se sabe que hay uno o varios genes productores de sustancias estimuladoras de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, y una posibilidad interesante es la inhibición de estos genes antes de la pubertad (recuadro clínico 25-2).

PUBERTAD PRECOZ Y TARDÍA

Precocidad sexual

En el cuadro 25-2, se listan las causas principales de desarrollo sexual precoz en el ser humano. Tal desarrollo temprano de las características sexuales secundarias sin gametogénesis, es consecutivo a la exposición anómala de los varones inmaduros a andrógenos o de las mujeres a estrógenos. Este síndrome se debe llamar **seudopubertad precoz** para distinguirlo de la **pubertad precoz verdadera** originada por un patrón púber normal en la secreción hipofisaria de gonadotropinas.

RECUADRO CLÍNICO 25-2

Leptina

Desde hace tiempo se dice que es necesario alcanzar cierto peso corporal para que comience la pubertad. Como consecuencia, las mujeres jóvenes que realizan ejercicio extenuante reducen su peso y dejan de menstruar (igual que las niñas con anorexia nerviosa). Si estas niñas empiezan a comer y a aumentar de peso, menstrúan de nuevo, esto es, "vuelven a la pubertad". Ahora se sabe que la leptina, hormona de la saciedad secretada por los adipocitos, quizá constituye el enlace entre el peso corporal y la pubertad. Los ratones obesos ob/ob que no pueden elaborar leptina son infértiles y su fertilidad se restablece con inyecciones de esta sustancia. Asimismo, el tratamiento con leptina induce la pubertad precoz en hembras inmaduras de ratón. Sin embargo, la manera como aquélla participa en el contexto de la pubertad todavía se desconoce.

La pubertad precoz constitucional es aquélla en la cual es imposible definir una causa y es más frecuente en niñas en comparación con niños. En ambos géneros, los tumores o las infecciones del hipotálamo generan pubertad precoz. De hecho, en una serie muy grande de casos, el síntoma endocrino más frecuente de trastorno hipotalámico fue la pubertad precoz. En animales de experimentación, es posible generar esta última por medio de lesiones hipotalámicas. Al parecer las lesiones interrumpen el trayecto que normalmente detiene la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas. En algunos

CUADRO 25-2 **Clasificación de las causas de precocidad sexual en el ser humano**

Pubertad precoz verdadera
Generales
Cerebrales: trastornos que abarcan la porción posterior del hipotálamo
Tumores
Infecciones
Anomalías embrionarias
Precocidad independiente de las gonadotropinas
Seudopubertad precoz (sin espermatogénesis ni desarrollo ovárico)
Glándulas suprarrenales
Hiperplasia suprarrenal virilizante congénita
Tumores secretores de andrógenos (en varones)
Tumores secretores de estrógenos (en mujeres)
Gonadales
Tumores testiculares de células de Leydig
Tumores ováricos de células de la granulosa
Varios

casos de pubertad precoz se identifican tumores hipofisarios, pero la evidencia indica que estas neoplasias acompañan a la pubertad precoz únicamente cuando hay una lesión secundaria del hipotálamo.

En ocasiones, se observa gametogénesis y esteroidogénesis tempranas sin un patrón pubescente en la secreción de gonadotropinas (precocidad independiente de las gonadotropinas). Por lo menos en algunos casos de esta enfermedad, la sensibilidad de los receptores de hormona luteinizante a las gonadotropinas aumenta por una mutación activadora en la proteína G que une a los receptores con la adenilil ciclasa.

Pubertad tardía o ausente

La edad normal en la cual pueden aparecer los cambios de la pubertad es tan variable que es imposible considerar a ésta como tardía hasta que la menstruación falta después de los 17 años de edad o no se presente desarrollo testicular ulterior a los 20 años de vida. La falta de maduración por panhipopituitarismo se acompaña de enanismo y datos de otras alteraciones endocrinas. Los pacientes con patrón cromosómico XO y disgenesia gonadal también son enanos. En algunos individuos, la pubertad se retrasa aunque se observen gónadas y las demás funciones endocrinas sean normales. En el varón, este cuadro clínico se denomina **eunucoidismo** y, en la mujer, **amenorrea primaria**.

MENOPAUSIA

En la mujer, los ovarios dejan de responder a las gonadotropinas con la edad y su función desciende de manera paulatina hasta que desaparecen los ciclos sexuales (**menopausia**). Esta falta de respuesta se acompaña de una reducción en el número de folículos primordiales, lo cual además constituye la causa (fig. 25-10). Los ovarios ya no secretan suficiente progesterona ni estradiol 17β y generan una pequeña cantidad de estrógenos gracias a la aromatización de la androstenediona en los tejidos periféricos (cap. 22). El útero y la vagina se atrofian de modo gradual. Conforme disminuye la retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona, la secreción de hormona estimulante de los folículos aumenta y su concentración plasmática se eleva de manera considerable, mientras la concentración de hormona luteinizante permanece moderadamente alta. Las hembras de edad avanzada de ratones y ratas tienen periodos prolongados de diestro y una mayor secreción de gonadotropinas. En la mujer, la menopausia es precedida por una etapa llamada perimenopausia, la cual puede durar hasta 10 años. Durante la perimenopausia, la menstruación es irregular y la concentración de inhibinas desciende, casi siempre entre los 45 y 55 años de edad. Desde fines del siglo XIX, la edad en que inicia la menopausia ha ido en aumento y hoy en día es de 52 años.

La pérdida de la función ovárica origina síntomas, como sensación de calor que se propaga del tronco a la cara (bochornos) y diaforesis nocturna. Además, el comienzo de la menopausia aumenta el riesgo de padecer algunas enfermedades, como osteoporosis, cardiopatía isquémica y nefropatía.

Se dice que 75% de las mujeres menopáusicas manifiesta bochornos, los cuales persisten de manera intermitente hasta 40 años. Asimismo, éstos aparecen en caso de menopausia precoz o por ooforectomía bilateral, y se previenen con tratamiento estrogénico; también surgen luego de la castración en varones. Su causa se desconoce. Sin embargo, coinciden con los valores máximos de hormona luteinizante. Esta última se secreta en forma de descargas episódicas a intervalos de 30 o 60 min o más (**secreción cíclica horaria**) y, en ausencia de hormonas gonadales, estas descargas son numerosas. Cada bochorno empieza con una descarga. No obstante, la hormona luteinizante misma no es la causa de los síntomas, puesto que éstos persisten una vez que se extirpa la hipófisis. Por el contrario, al parecer algún acontecimiento sensible a los estrógenos en el hipotálamo es el que inicia tanto la liberación de hormona luteinizante como el bochorno.

La función de los testículo tiende a descender lentamente con la edad pero no se sabe si hay una "menopausia masculina" (**andropausia**) similar a la que ocurre en la mujer.

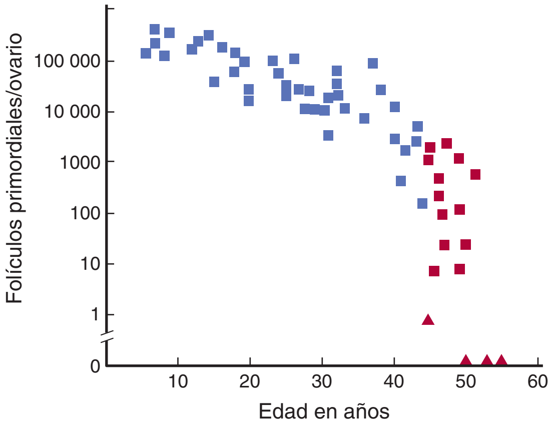


FIGURA 25-10 Número de folículos primordiales en cada ovario en mujeres de diferentes edades. Cuadros azules, mujeres premenopáusicas (menstruaciones regulares); cuadros rojos, mujeres perimenopáusicas (menstruaciones irregulares por lo menos durante un año); triángulos rojos, mujeres posmenopáusicas (sin menstruación por lo menos durante un año). Nótese que la escala vertical es logarítmica y que los valores son de un ovario en lugar de los dos. (Tomada de PM Wise y reimpresa con autorización de Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF: Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1231.)

GONADOTROPINAS HIPOFISARIAS Y PROLACTINA

PROPIEDADES QUÍMICAS

La hormona estimulante de los folículos y la hormona luteinizante constan de subunidades α y β, cuya naturaleza se describe en el capítulo 24. Éstas son glucoproteínas que contienen las hexosas, manosa y galactosa, las hexosaminas, *N*-acetilgalactosamina y *N*-acetilglucosamina, y la fucosa metilpentosa. Además, poseen ácido siálico. El carbohidrato en las moléculas de gonadotropinas incrementa su potencia al reducir de manera considerable su metabolismo. La vida media aproximada de la hormona estimulante de los folículos en el ser humano es de 170 min; la vida media de la hormona luteinizante es de 60 min. Las mutaciones con pérdida de la función del receptor de la FSH generan hipogonadismo. Las mutaciones con aumento de la función provocan una variedad espontánea de **síndrome de hiperestimulación ovárica**, trastorno en el cual se estimulan numerosos folículos y se liberan citocinas en el ovario, lo cual incrementa la permeabilidad vascular y genera choque.

La prolactina hipofisaria del ser humano contiene 199 residuos de aminoácidos y tres puentes disulfuro y posee una similitud estructural considerable a la hormona del crecimiento y somatotropina coriónica humana (hCS). La vida media de la prolactina, al igual que la de la hormona del crecimiento es de unos 20 min. El endometrio y la placenta secretan prolactina con estructura similar.

RECEPTORES

Los receptores de las hormonas estimulante de los folículos y luteinizante se encuentran enlazados con proteína G y con adenilil ciclasa a través de una proteína G heterotrimérica estimulante (G_S; cap. 2). Además, cada una posee un dominio extracelular glucosilado extendido.

El receptor humano de prolactina es similar al receptor de la hormona del crecimiento y forma parte de la superfamilia de receptores que comprende el receptor de hormona del crecimiento y los receptores de numerosas citocinas y factores de crecimiento hematopoyético (caps. 2 y 3). Aquél dimeriza y activa la tirosina cinasa Janus y los transductores de señales de la transcripción activada (JAK-STAT), así como otras secuencias enzimáticas intracelulares.

ACCIONES

Los testículos y los ovarios se atrofian cuando se elimina o destruye la hipófisis. En otra parte de esta misma sección, se describen las acciones de la prolactina y las gonadotropinas FSH y LH, así como las de las gonadotropinas secretadas por la placenta. En breve, la hormona estimulante de los folículos ayuda a mantener el epitelio espermatógeno, al estimular las células de Sertoli en el varón y es la encargada del crecimiento incipiente de los folículos ováricos en la mujer. La hormona luteinizante es trófica para las células de Leydig y, en la mujer, tiene la función de hacer posible la maduración final de los folículos ováricos y de la secreción estrogénica. También controla la ovulación, la formación inicial del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona.

La prolactina propicia la secreción de leche en la glándula mamaria, una vez que ésta ha sido preparada por los estrógenos y la progesterona. Su actividad en dicha glándula comprende mayor efecto del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y producción aumentada de cafeína y lactoalbúmina. No obstante, su acción no se refleja en el núcleo celular y es frenada por inhibidores de los microtúbulos. La prolactina, además, impide los efectos de las gonadotropinas, quizá por su acción a nivel del ovario. Más adelante, se describe su participación en la prevención de la ovulación durante la lactancia. La función de la prolactina en el varón sano se desconoce, pero la prolactina excesiva secretada por algunos origina impotencia.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

La concentración plasmática normal de prolactina es de 5 ng/ml en el varón y de 8 ng/ml en la mujer. El hipotálamo inhibe la secreción de prolactina, mientras la sección del tallo hipofisario tiene el efecto contrario. Por ende, de manera normal el efecto de la hormona inhibidora de prolactina (PIH) hipotalámica, la dopamina, es mayor que el efecto de los diversos péptidos hipotalámicos con actividad liberadora de prolactina. En el ser humano, la secreción de prolactina aumenta con el ejercicio, el estrés quirúrgico y psicológico, así como el estímulo del pezón (cuadro 25-3). La concentración plasmática de prolactina se eleva durante el sueño; asimismo, se incrementa desde que se concibe el sueño y persiste alta mientras se permanece dormido. Su secreción aumenta en el curso del embarazo y alcanza su punto máximo en el momento del parto. Posteriormente, la concentración plasmática desciende hasta alcanzar la concentración de la no embarazada en unos ocho días. La succión del pezón aumenta la secreción, pero la magnitud de esta elevación desciende de manera gradual después de los primeros tres meses de lactancia. En el transcurso de esta última, la mujer secreta leche pero la concentración de prolactina permanece dentro de los límites normales.

CUADRO 25-3 Factores que alteran la secreción de prolactina y la hormona de crecimiento en el ser humano

Factor	Prolactina[a]	Hormona del crecimiento[a]
Sueño	I+	I+
Lactancia	I++	N
Estimulación mamaria en la mujer no lactante	I	N
Estrés	I+	I+
Hipoglucemia	I	I+
Ejercicio extenuante	I	I
Coito en mujeres	I	N
Embarazo	I++	N
Estrógenos	I	I
Hipotiroidismo	I	N
TRH	I+	N
Fenotiazinas, butirofenonas	I+	N
Opiáceos	I	I
Glucosa	N	D
Somatostatina	N	D+
L-Dopa	D+	I+
Apomorfina	D+	I+
Bromocriptina y otros derivados de la ergotamina	D+	I

[a] I, incremento moderado; I+, incremento acentuado; I++, incremento muy acentuado; N, sin cambios; D, reducción moderada; D+, reducción acentuada; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

La L-dopa reduce la secreción de prolactina al incrementar la formación de dopamina; la bromocriptina y otros agonistas dopaminérgicos inhiben la secreción puesto que estimulan los receptores dopaminérgicos. La clorpromazina y otros fármacos que bloquean los receptores de dopamina, aumentan la secreción de prolactina. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) estimula la secreción de prolactina además de la hormona estimulante de tiroides (TSH), y el tejido hipotalámico posee polipéptidos adicionales con actividad liberadora de prolactina. Los estrógenos incrementan de manera gradual la secreción de prolactina por su acción directa sobre los lactotropos.

Ya se ha establecido que la prolactina facilita la secreción de dopamina en la eminencia media. Por tanto, la prolactina actúa sobre el hipotálamo con un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir su propia secreción (recuadro clínico 25-3).

APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

ESTRUCTURA

Los testículos constan de asas de **túbulos seminíferos** contorsionados, en cuyas paredes se forman los espermatozoides a partir de las células germinativas primitivas (**espermatogénesis**). Ambos extremos de cada asa desembocan en una red de conductos en la cabeza del **epidídimo**. Desde allí, los espermatozoides atraviesan la cola del epidídimo para llegar hasta el **conducto deferente**. A través de los **conductos eyaculadores** llegan hasta la uretra y al cuerpo de la **próstata** en el momento de la eyaculación (fig. 25-11). Entre los túbulos de los testículos, existen nidos de células que contienen gránulos lipídicos, las **células intersticiales de Leydig** (figs. 25-12 y 25-13) que secretan testosterona hacia la circulación. Las arterias espermáticas de los testículos son tortuosas y la sangre viaja paralela, pero en dirección opuesta a la sangre del plexo pampiniforme de las venas espermáticas. Esta disposición anatómica permite el intercambio de calor y testosterona en forma de contracorriente. En el capítulo 38, se describen los principios del intercambio por contracorriente en relación con el riñón.

RECUADRO CLÍNICO 25-3

Hiperprolactinemia

Hasta 70% de los pacientes con adenomas cromófobos de la adenohipófisis presenta una concentración de prolactina plasmática elevada. En algunos casos, tal incremento se debe a la lesión del tallo hipofisario, pero en casi todos los casos, los tumores celulares son los que secretan la hormona. La hiperprolactinemia puede causar galactorrea, aunque en muchos individuos no se observan alteraciones endocrinas. Por el contrario, la mayoría de las mujeres con galactorrea tiene una concentración normal de prolactina; sólo se observa incremento en menos de 33% de las pacientes con este trastorno.

Otra observación interesante es que entre 15 y 20% de las mujeres con amenorrea secundaria tiene prolactina alta y, cuando la secreción de prolactina disminuye, se restablecen los ciclos menstruales y la fertilidad. Al parecer, la prolactina genera amenorrea al bloquear la acción de las gonadotropinas sobre los ovarios, pero aún se debe comprobar de manera definitiva esta hipótesis. El hipogonadismo originado por los prolactinomas, se acompaña de osteoporosis por deficiencia estrogénica.

Como se mencionó antes, la hiperprolactinemia en varones se acompaña de impotencia e hipogonadismo, los cuales desaparecen cuando disminuye la secreción de prolactina.

GAMETOGÉNESIS Y EYACULACIÓN

Barrera hematotesticular

Las paredes de los túbulos seminíferos están revestidas por células germinativas y **células de Sertoli**, las cuales son grandes y complejas y contienen glucógeno; asimismo, se extienden desde la lámina basal del túbulo hasta la luz (fig. 25-13). Las células germinativas deben estar en contacto con las de Sertoli para sobrevivir, y este contacto se mantiene por medio de puentes citoplásmicos. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli adyacentes cerca de la lámina basal, forman una **barrera hematotesticular** que impide el paso de moléculas grandes

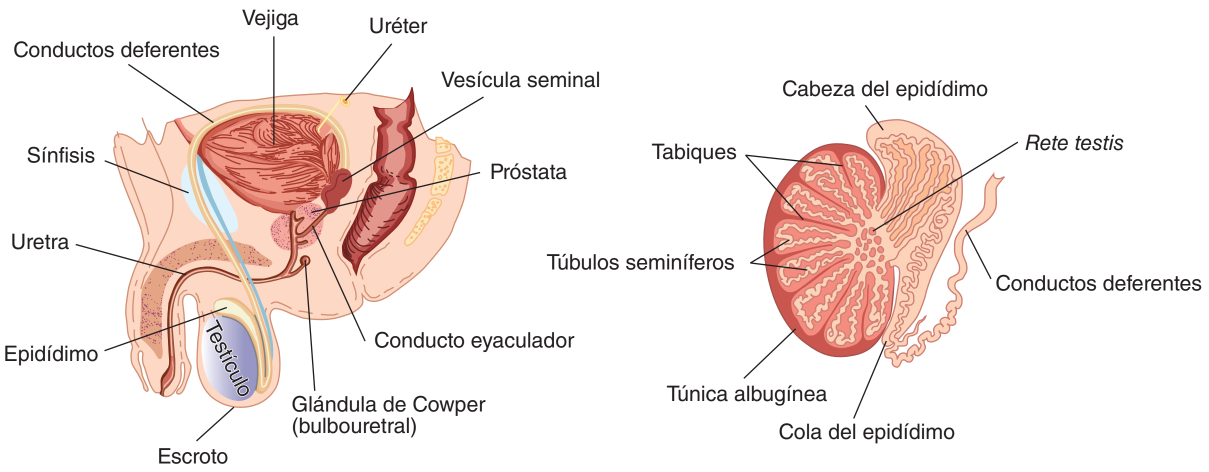


FIGURA 25-11 **Características anatómicas del aparato reproductor masculino. Izquierda:** aparato reproductor masculino. **Derecha:** sistema de los conductos testiculares.

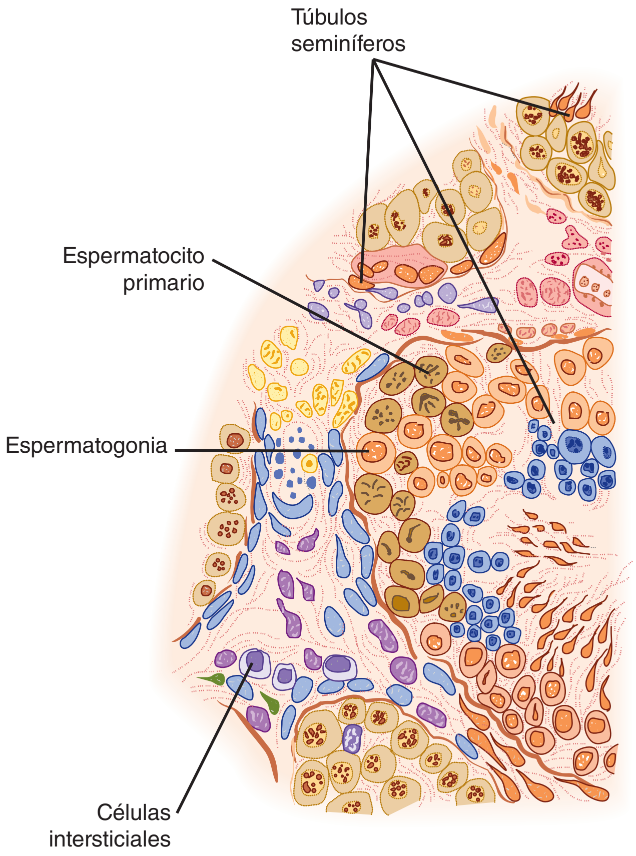

Túbulos seminíferos
Espermatocito primario
Espermatogonia
Células intersticiales

FIGURA 25-12 **Proyección de un testículo humano.**

desde tejido intersticial y parte del túbulo cerca de la lámina basal (compartimiento basal) hacia la región cercana a la luz tubular (compartimiento adluminal) y la luz. Sin embargo, los esteroides atraviesan esta barrera con facilidad y se cuenta con evidencia indicativa de que algunas proteínas cruzan las células de Sertoli a las de Leydig y viceversa de manera paracrina. Además, los gametos en proceso de germinación deben cruzar la barrera mientras se desplazan hacia la luz. Al parecer esto sucede sin alteración de la barrera por medio de la desintegración progresiva de las uniones apretadas sobre las células germinativas, con la formación concomitante de nuevas uniones estrechas bajo las mismas.

El líquido que llena la luz de los túbulos seminíferos es muy diferente del plasma; contiene muy pocas proteínas y glucosa, pero abundan los andrógenos, los estrógenos, los iones potasio, el inositol y los ácidos glutámico y aspártico. Supuestamente su composición depende de la barrera hematotesticular. Esta última también protege las células germinativas de los agentes nocivos transmitidos por vía hematógena, evita la penetración de productos antigénicos de la división y maduración de las células germinativas a la circulación, generando una respuesta autoinmunitaria, y ayuda a establecer un gradiente osmótico que facilita el desplazamiento de líquidos hacia la luz tubular.

Espermatogénesis

Las **espermatogonias** son células germinativas primitivas próximas a la lámina basal de los túbulos seminíferos y maduran hasta formar **espermatocitos primarios** (fig. 25-13). Este proceso inicia durante la adolescencia. Los espermatocitos prima-

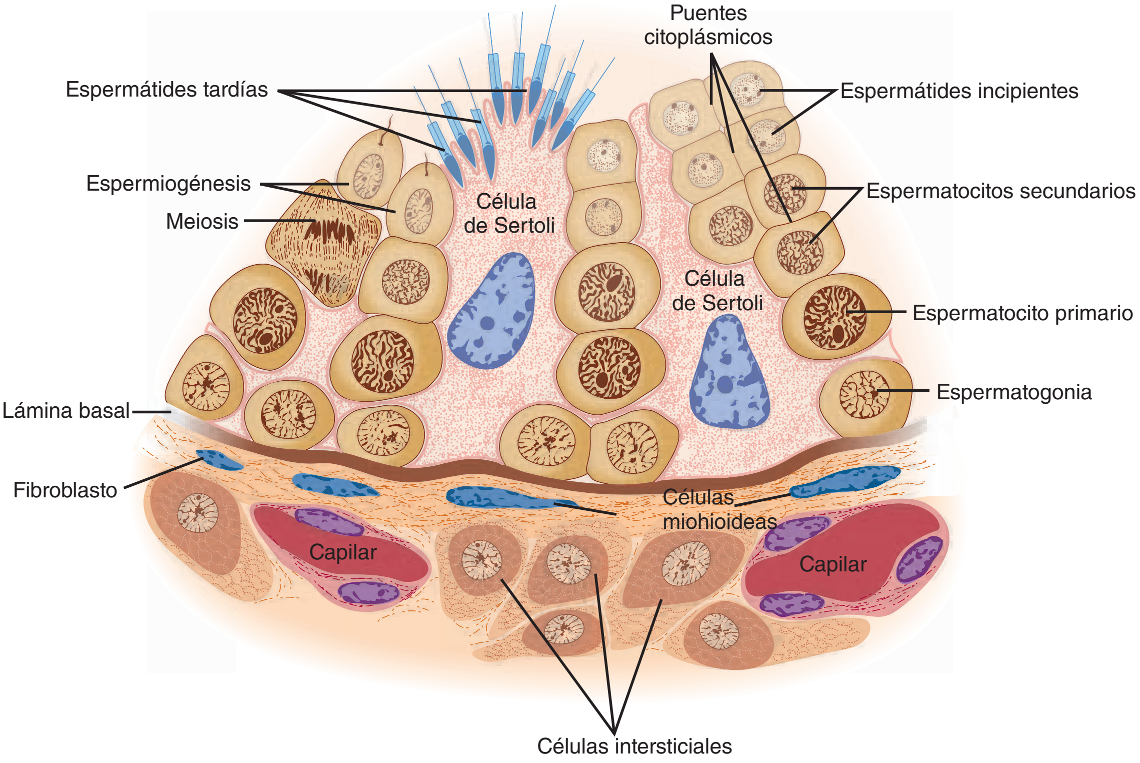

Puentes citoplásmicos
Espermátides tardías
Espermátides incipientes
Espermiogénesis
Meiosis
Célula de Sertoli
Espermatocitos secundarios
Célula de Sertoli
Espermatocito primario
Espermatogonia
Lámina basal
Fibroblasto
Células miohioideas
Capilar
Capilar
Células intersticiales

FIGURA 25-13 **Epitelio seminífero.** Nótese que las células germinativas en desarrollo permanecen conectadas por puentes citoplásmicos durante la primera parte de la fase de espermátide y que estas células se rodean de citoplasma de las células de Sertoli conforme se desplazan de la lámina basal a la luz. (Con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas,* 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

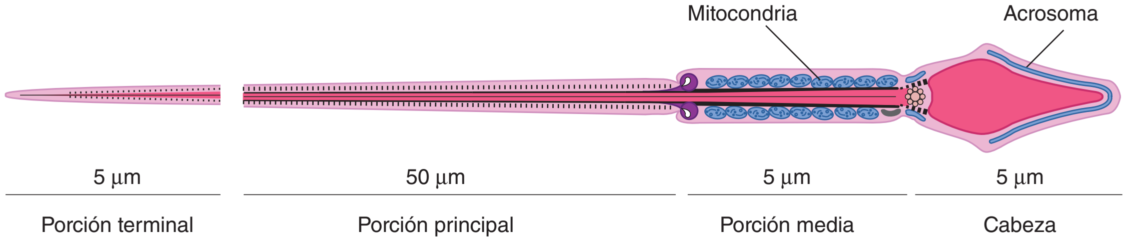


FIGURA 25-14 **Espermatozoide humano, corte longitudinal.** Nótese el acrosoma, organelo que cubre la mitad de la cabeza del espermatozoide dentro de la membrana plasmática del mismo. (Con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas,* 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

rios muestran división meiótica, con reducción del número de cromosomas. En este proceso de dos fases, se dividen para formar **espermatocitos secundarios** y luego **espermátides**, las cuales contienen el número haploide de 23 cromosomas. Las espermátides maduran hasta formar **espermatozoides** (**esperma**). Conforme una sola espermatogonia se divide y madura, sus descendientes permanecen vinculados por medio de puentes citoplásmicos hasta la última fase de la espermátide. Al parecer, de esta manera se asegura la sincronía de la diferenciación de cada clon de células germinativas. De cada espermatogonia, se calcula hay una formación de 512 espermátides. En seres humanos, la célula germinativa primaria tarda un promedio de 74 días en generar un espermatozoide maduro por medio de esta transformación organizada llamada espermatogénesis.

Cada espermatozoide es una célula móvil, intricada, con abundante DNA y posee una cabeza que consta básicamente de material cromosómico (fig. 25-14). La cabeza se cubre con una capucha denominada **acrosoma**, un organelo similar a un lisosoma en el cual abundan las enzimas que participan en la penetración espermática en el óvulo y otros acontecimientos de la fertilización. La cola móvil del espermatozoide es envuelta en su porción proximal por una vaina que contiene numerosas mitocondrias. Las membranas de las espermátides tardías y los espermatozoides contienen una variedad especial de enzima convertidora de angiotensina denominada **enzima germinativa convertidora de angiotensina**. La función de esta última en los espermatozoides se desconoce, pero algunos ratones machos en los cuales se ha logrado alterar la función del gen de la enzima convertidora de angiotensina, padecen de hipofertilidad.

Las espermátides maduran para formar espermatozoides en los pliegues profundos del citoplasma de las células de Sertoli (fig. 25-13). Los espermatozoides maduros son liberados a partir de las células de Sertoli y se encuentran libres en la luz de los túbulos. Las células de Sertoli secretan **proteína fijadora de andrógenos** (**ABP**), **inhibina** y **sustancia inhibidora de los conductos de Müller**. No sintetizan andrógenos, pero contienen **aromatasa (CYP19)**, la cual es la enzima encargada de convertir andrógenos en estrógenos y pueden producir estrógenos. Una de las funciones probables de la proteína fijadora de andrógenos es ayudar a preservar un suministro estable y elevado de andrógenos en el líquido tubular. La inhibina impide la secreción de hormona estimulante de los folículos.

Esta última y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos. Después de una hipofisectomía, la inyección de hormona luteinizante provoca una concentración local alta de andrógenos en los testículos y ésta mantiene la espermatogénesis. Al parecer los estadios de espermatogonia a espermátide son independientes de los andrógenos. Sin embargo, la maduración de espermátides a espermatozoides depende de los andrógenos que actúan sobre las células de Sertoli, en las cuales se incrustan los espermatozoides inmaduros. La hormona estimulante de los folículos tiene efectos sobre las células de Sertoli para facilitar las últimas etapas de maduración de las espermátides. Además, favorece la producción de proteína fijadora de andrógenos.

Una observación interesante es el contenido abundante de estrógenos en el líquido de la *rete testis* (fig. 25-11), y las paredes de esta red contienen numerosos receptores de estrógenos ERα. En esta región, el líquido es resorbido y los espermatozoides se concentran. Si esto no sucede, los espermatozoides que penetran al epidídimo se diluyen en una gran cantidad de líquido, lo cual da como resultado infertilidad.

Desarrollo ulterior de los espermatozoides

Los espermatozoides que abandonan los testículos no son completamente móviles. Siguen madurando y adquieren motilidad durante su paso por el epidídimo. De manera evidente la motilidad es importante *in vivo*, pero la fertilización ocurre *in vitro* si se inyecta directamente un espermatozoide inmóvil proveniente de la cabeza del epidídimo en el óvulo. La habilidad de desplazarse en sentido anterógrado (**motilidad progresiva**), la cual se adquiere en el epidídimo, comprende la activación de una proteína singular denominada **CatSper** (*cation channel of sperm* [conducto del catión del esperma]), contenida en la pieza principal de la cola espermática. Al parecer esta proteína es un conducto de iones de calcio (Ca^{2+}), el cual hace posible la entrada de dicho ion por la presencia generalizada de cAMP. Además, los espermatozoides expresan receptores olfatorios y los ovarios producen moléculas similares a odorantes. La evidencia más reciente indica que estas moléculas y sus receptores interactúan, con lo cual facilitan el desplazamiento de los espermatozoides hacia el ovario (quimiotaxis).

La eyaculación de los espermatozoides comprende contracciones de los conductos deferentes gobernadas por los receptores P2X, conductos de cationes regulados por ligandos que reaccionan al trifosfato de adenosina (ATP) (cap. 7); los ratones en los cuales se inactivan estos receptores son infértiles.

Una vez eyaculados en la mujer, los espermatozoides suben desde el útero hasta el istmo de la trompas uterinas (salpinges), donde reducen su velocidad y se someten a **capacitación**. Este proceso tiene dos componentes: aumenta la motilidad de los espermatozoides y facilita su preparación para la reacción acrosómica. No obstante, al parecer la función de la capacitación es únicamente facilitar y no es obligatoria, puesto que también ocurre fertilización fácilmente *in vitro*. Desde el istmo, los espermatozoides capacitados se desplazan rápidamente hasta la porción ampular de las trompas uterinas, donde se lleva a cabo la fertilización.

Efecto de la temperatura

La espermatogénesis requiere una temperatura mucho menor comparada con la del interior del cuerpo. Normalmente, los testículos se mantienen a una temperatura de 32°C. Esta última se conserva gracias a la circulación de aire alrededor del escroto y quizá por el intercambio térmico en forma de contracorriente entre las arterias y las venas espermáticas. Cuando los testículos son retenidos en el abdomen o si, en los animales de experimentación, se mantienen cerca del cuerpo por medio de un sujetador apretado, las paredes tubulares degeneran y aparece infertilidad. En el ser humano, los baños calientes (43 a 45°C durante 30 min/día) y los suspensorios deportivos de los atletas reducen el recuento espermático en los adultos, en ocasiones, hasta 90%. Sin embargo, estas reducciones no son suficientemente constantes como para usarlas como métodos anticonceptivos confiables. Además, los datos sugieren que las estaciones tienen cierto efecto en el ser humano, puesto que el recuento espermático es mayor durante los meses de invierno, a pesar de la temperatura a la cual se exponga el escroto.

Semen

El líquido eyaculado al momento del orgasmo es el **semen**; éste contiene espermatozoides y secreciones de las vesículas seminales, la próstata, las glándulas de Cowper y, probablemente, de las glándulas uretrales (cuadro 25-4). El volumen promedio por eyaculación es de 2.5 a 3.5 ml después de algunos días de abstinencia. El volumen del semen y el recuento espermático se reducen de manera rápida luego de varias eyaculaciones. Aunque sólo se necesita un espermatozoide para fertilizar el óvulo, cada mililitro de semen contiene alrededor de 100 millones de espermatozoides. Cerca de 50% de los varones con un recuento de 20 a 40 millones de espermatozoides por mililitro, y básicamente todos los varones con una cifra por debajo de 20 millones por mililitro son infértiles. La presencia de muchos espermatozoides con alteraciones morfológicas o inmóviles también se correlaciona con infertilidad. Las **prostaglandinas** del semen, las cuales provienen en realidad de las vesículas seminales, son abundantes pero no se conoce la función de estos derivados de los ácidos grasos en el semen.

Los espermatozoides del ser humano se desplazan a una velocidad de 3 mm/min a través del aparato reproductor femenino. Los espermatozoides llegan a las trompas uterinas entre 30 y 60 min luego de la copulación. En algunas especies, las contracciones de los órganos femeninos facilitan el transporte de los espermatozoides hasta dichas trompas, pero no se sabe si en el ser humano tales contracciones son importantes.

CUADRO 25-4 Composición del semen humano

Color: blanco, opalescente	
Densidad: 1.028	
pH: 7.35-7.50	
Recuento espermático: promedio 100 millones por mililitro, con menos de 20% de formas anómalas	
Otros componentes:	Desde las vesículas seminales (contribuye con 60% del volumen total)
Fructuosa (1.5-6.5 mg/ml)	
Fosforilcolina	
Ergotioneína	
Ácido ascórbico	
Flavinas	
Prostaglandinas	
Espermina	Desde la próstata (contribuye con 20% del volumen total)
Ácido cítrico	
Colesterol, fosfolípidos	
Fibrinolisina, fibrinogenasa	
Cinc	
Fosfatasa ácida	
Fosfato	Amortiguadores
Bicarbonato	
Hialuronidasa	

Erección

La erección comienza por la dilatación de las arteriolas del pene. Una vez que el tejido eréctil se llena de sangre, las venas se comprimen, con lo cual se bloquea la circulación y se suma turgencia al órgano. Los centros integrados en los segmentos lumbares de la médula espinal se activan por impulsos en las fibras aferentes de los genitales y las vías descendentes que gobiernan la erección en respuesta a los estímulos psicológicos eróticos. Las fibras parasimpáticas eferentes se encuentran en los nervios esplácnicos pélvicos (**nervios erectores**). Supuestamente estas fibras liberan acetilcolina y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) como cotransmisores (cap. 7).

Los nervios erectores contienen fibras no colinérgicas y no adrenérgicas y éstas poseen gran cantidad de **óxido nítrico (NO) sintasa**, enzima que cataliza la formación de óxido nítrico (cap. 33). Este último activa la guanilil ciclasa, lo cual aumenta la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP); éste, a su vez, es un vasodilatador potente. La inyección de inhibidores de la sintasa de óxido nítrico evita la erección que normalmente ocurre al estimular los nervios pélvicos en animales de experimentación. Como consecuencia, resulta claro que dicho compuesto tiene una función importante en la erección. Los fármacos sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo inhiben la desintegración de cGMP a través de la fosfodiesterasa y se ha generalizado su uso en el mundo para el tratamiento de la impotencia. Las numerosas fosfodiesterasas (PDE) del organismo se han dividido en siete familias de isoenzimas, y estos fármacos son más activos contra la fosfodiesterasa tipo V, la cual se encuentra en los cuerpos cavernosos. No obstante, vale la pena subrayar que estos medicamentos también inhiben de modo considerable la fosfodiesterasa VI (y otras, a dosis elevadas). La fosfodiesterasa VI se encuentra en la retina, y uno de los efectos colaterales de estos fármacos es la pérdida transitoria de la habilidad para distinguir entre los colores azul y verde (cap. 12).

Por lo general, la erección se interrumpe por los impulsos vasoconstrictores simpáticos que reciben las arteriolas del pene.

Eyaculación

Ésta es un reflejo medular que consta de dos partes: la **emisión**, la cual corresponde a la salida del semen hacia la uretra y, la **eyaculación**, que es la expulsión del semen fuera de la uretra al momento del orgasmo. Las vías aferentes son básicamente fibras que provienen de los receptores táctiles ubicados en el glande del pene y las cuales llegan a la médula espinal a través de los nervios pudendos internos. La emisión es una respuesta simpática, integrada en los segmentos lumbares superiores de la médula espinal y llevada a cabo por la contracción de los músculos lisos de los vasos deferentes y las vesículas seminales en respuesta a los estímulos de los nervios hipogástricos. El semen es expulsado de la uretra por medio de contracciones del músculo bulbocavernoso, el cual es de tipo músculo esquelético. Los centros de los reflejos medulares de esta porción del reflejo se ubican en los segmentos sacro superior y lumbar inferior de la médula espinal, y las vías motoras viajan en las primeras tres raíces sacras y los nervios pudendos internos.

Antígeno prostático específico

La próstata produce y libera hacia el semen y la circulación una proteasa de 30 kDa, la cual por lo general se denomina **antígeno prostático específico** (**PSA**). El gen de este último tiene dos elementos de respuesta androgénica. Hidroliza al inhibidor de la motilidad espermática, semenogelina en el semen, y tiene una serie de sustratos en el plasma, pero su función precisa en la circulación se desconoce. En el cáncer prostático, el antígeno prostático específico se incrementa; por ello, éste se utiliza como prueba para detectar esta enfermedad, aunque también aumenta en la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis.

Vasectomía

Se ha comprobado que la ligadura bilateral de los conductos deferentes (vasectomía) es un método anticonceptivo relativamente seguro y conveniente. Sin embargo, también se ha observado que es difícil restaurar la permeabilidad de los conductos en las personas que desean restablecer la fertilidad y el éxito actual de dicha cirugía, el cual se mide según los embarazos ulteriores, es de alrededor de 50%. La mitad de los varones con vasectomía, genera anticuerpos contra los espermatozoides; en monos, la presencia de estos anticuerpos se acompaña de mayor frecuencia de infertilidad, una vez restablecida la permeabilidad de los conductos deferentes. Sin embargo, los anticuerpos contra los espermatozoides no tienen otros efectos adversos.

FUNCIÓN ENDOCRINA DE LOS TESTÍCULOS

Propiedades químicas y biosíntesis de la testosterona

La testosterona es la principal hormona de los testículos. Es un esteroide C_{19} con un grupo –OH en la posición 17 (fig. 25-15). Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig y también se forma a partir de la androstenediona secretada por la corteza suprarrenal. Las vías biosintéticas en todos los órganos endocrinos que producen hormonas esteroides son similares; en lo único que difieren los órganos, es en los sistemas enzimáticos que contienen. En las células de Leydig, no hay las hidroxilasas 11 y 21 halladas en la corteza suprarrenal (fig. 22-7), pero poseen hidroxilasa 17α. Por tanto, la pregnenolona se hidroxila en la posición 17 y posteriormente sufre segmentación de su cadena lateral para formar dehidroepiandrosterona. Asimismo, se genera androstenediona a través de la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, pero esta vía es menos importante en el ser humano. A continuación, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona se convierten en testosterona.

La secreción de testosterona es regulada por la hormona luteinizante, y el mecanismo por medio del cual esta hormona estimula las células de Leydig comprende mayor formación de cAMP a través del receptor de hormona luteinizante unido a las proteínas G y las G heterotriméricas estimuladoras. El cAMP

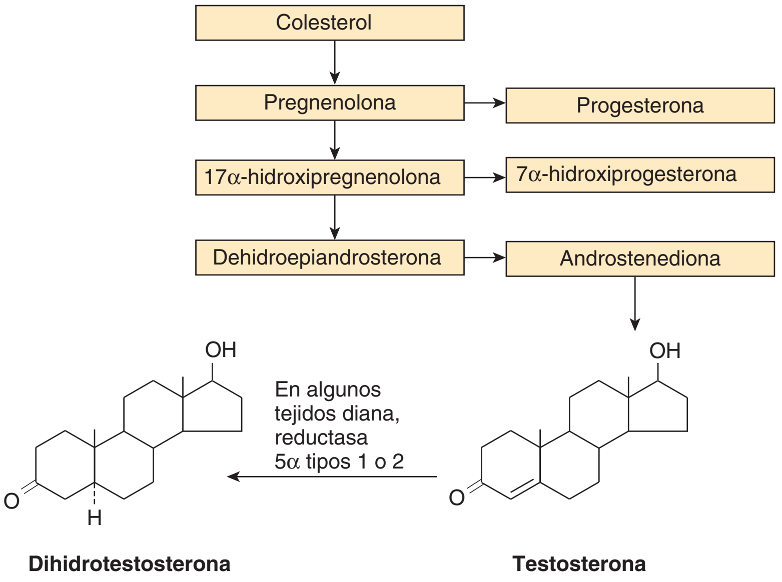


FIGURA 25-15 **Biosíntesis de la testosterona.** En la figura 22-7, se muestran las fórmulas de los esteroides precursores. Si bien el principal producto secretado por las células de Leydig es la testosterona, algunos precursores también entran en la circulación.

incrementa la formación de colesterol a partir de los ésteres de colesteril y la conversión de colesterol a pregnenolona por medio de la activación de la proteína cinasa A.

Secreción

La testosterona se secreta a razón de 4 a 9 mg diarios (13.9 a 31.33 μmol/día) en los varones adultos sanos. En mujeres, se liberan pequeñas cantidades de testosterona, principalmente en el ovario, pero quizá también en las glándulas suprarrenales.

Transporte y metabolismo

Cerca de 98% de la testosterona plasmática se encuentra unida a proteínas: 65% se fija a una globulina β denominada **globulina fijadora de esteroides gonadales** (**GBG**) o **globulina fijadora de esteroides sexuales**, y 33% a la albúmina (cuadro 25-5). Esta globulina también se une al estradiol. La concentración plasmática de testosterona plasmática (libre y unida) es de 300 a 1 000 ng/100 ml (10.4 a 34.7 nmol/L) en el varón adulto (fig. 25-8), comparado con 30 a 70 ng/100 ml (1.04 a 2.43 nmol/L) en la mujer adulta. En el varón, desciende un poco con la edad.

Una pequeña cantidad de la testosterona circulante se convierte en estradiol, pero la mayor parte se transforma en 17-cetoesteroides, sobre todo androsterona y su isómero, etiocolanolona (fig. 25-16) y, posteriormente, se excreta en la orina. Cerca de 66% de los 17-cetoesteroides urinarios es de origen suprarenal y, 33%, de origen testicular. Si bien la mayoría de los 17 cetoesteroides corresponde a andrógenos débiles (20% o menos de la potencia de la testosterona), es importante subrayar que no todos los 17-cetoesteroides son andrógenos y no todos los andrógenos son 17-cetoesteroides. Por ejemplo, la etiocolanolona, no posee actividad androgénica, y la testosterona misma no es un 17-cetoesteroide.

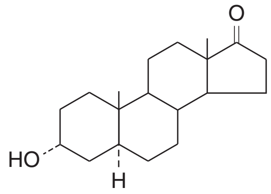
Acciones

Además de sus efectos durante el desarrollo embrionario, la testosterona y otros andrógenos generan su actividad inhibidora de la retroalimentación sobre la secreción hipofisaria de hormona luteinizante; ayudan al desarrollo y la conservación de las características sexuales secundarias masculinas; tienen un efecto anabólico sobre las proteínas, una acción promotora del crecimiento y, con la hormona estimulante de los folículos, mantienen la espermatogénesis.

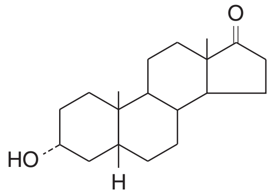
CUADRO 25-5 Distribución plasmática de esteroides gonadales y cortisol

		% unido a		
Esteroide	**% libre**	**CBG**	**GBG**	**Albúmina**
Testosterona	2	0	65	33
Androstenediona	7	0	8	85
Estradiol	2	0	38	60
Progesterona	2	18	0	80
Cortisol	4	90	0	6

CBG, globulina fijadora de corticoesteroides; GBG, globulina fijadora de esteroides gonadales. (Cortesía de S Munroe.)



Androsterona



Etiocolanolona

FIGURA 25-16 Dos metabolitos 17-cetoesteroides de la testosterona.

Características sexuales secundarias

En el cuadro 25-6, se resumen los cambios numerosos en la distribución del vello, la configuración corporal y el tamaño de los genitales, por los cuales pasan los niños durante la pubertad (las **características sexuales secundarias masculinas**). La próstata y las vesículas seminales crecen y estas últimas empiezan a secretar fructuosa. Al parecer este carbohidrato constituye el principal aporte nutritivo de los espermatozoides. Los efectos

CUADRO 25-6 Cambios en los niños durante la pubertad (características sexuales secundarias masculinas)

Genitales externos: crecimiento del pene en longitud y espesor. El escroto se torna pigmentado y rugoso.
Genitales internos: crecimiento de las vesículas seminales, secretan y empiezan a producir fructuosa. Crecimiento de la próstata y glándulas bulbouretrales e inician su secreción.
Voz: crecimiento de la laringe, aumenta la longitud y el espesor de las cuerdas vocales y la voz es más ronca.
Crecimiento del vello: aparece barba. La línea del pelo del cuero cabelludo sufre recesión anterolateral. Crecimiento de vello púbico con patrón masculino (triángulo con punta superior). Aparece pelo en las axilas, pared torácica y alrededor del ano; aumenta la cantidad del vello corporal.
Cambios mentales: actitud más agresiva y activa. Interés en el género opuesto.
Conformación corporal: los hombros se ensanchan y los músculos crecen.
Piel: secreción de las glándulas sebáceas más espesa y abundante (lo cual predispone al acné).

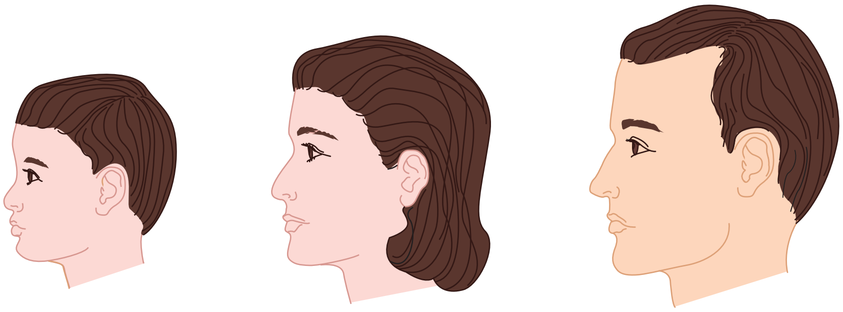


FIGURA 25-17 **Línea del pelo en niños y adultos.** La línea del pelo de la mujer es similar a la del niño, mientras la del varón muestra recesión temporal lateral.

psicológicos de la testosterona son difíciles de definir en seres humanos, pero en animales de experimentación, los andrógenos propician la aparición de juegos bulliciosos y agresivos. Los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre el comportamiento sexual se revisan en el capítulo 15. Los andrógenos aumentan el vello corporal, pero reducen el pelo del cuero cabelludo (fig. 25-17). La alopecia hereditaria no suele aparecer a menos que exista dihidrotestosterona.

Efectos anabólicos

Los andrógenos aumentan la síntesis y reducen la desintegración de las proteínas, lo cual genera un incremento en la velocidad del crecimiento. En el pasado, se discutía que aquéllos propiciaban la fusión de las epífisis de los huesos largos, con lo cual se interrumpía finalmente el crecimiento; hoy se sabe que el cierre de las epífisis es consecutivo en gran parte a los estrógenos (cap. 23). Los andrógenos originan la retención moderada de sodio, potasio, agua, calcio, sulfatos y fosfatos por sus efectos anabólicos; además, incrementan el tamaño de los riñones. Las dosis de testosterona exógena, las cuales dan lugar a efectos anabólicos importantes, también son masculinizantes e incrementan la libido, lo cual limita la utilidad de las hormonas como anabólicos en los pacientes con enfermedades desgastantes. Se ha intentado crear esteroides sintéticos con una acción anabólica independiente de la actividad androgénica, pero no se ha tenido éxito.

Mecanismo de acción

Al igual que otros esteroides, la testosterona se une a un receptor intracelular y el complejo receptor-esteroide se fija al DNA del núcleo; esto facilita la transcripción de diversos genes. Además, la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona** (DHT, *dihydrotestosterone*) por medio de la 5'-reductasa en algunas células diana (figs. 25-15 y 25-18) y la dihidrotestosterona se fija al mismo receptor intracelular que la testosterona. La DHT también circula y su concentración plasmática es de aproximadamente 10% de la concentración de la testosterona. Los complejos testosterona-receptor son menos estables que los complejos dihidrotestosterona-receptor en las células diana y se adaptan menos a su situación en la cual se unen al DNA. Como consecuencia, la formación de dihidrotestosterona es una manera de amplificar la acción de la testosterona en los tejidos diana. El ser humano posee dos reductasas 5α, codificadas por genes distintos. La reductasa 5α tipo 1 se encuentra en la piel del cuerpo y constituye la enzima dominante en el cuero cabelludo. La reductasa 5α tipo 2 se halla en la piel genital, la próstata y otros tejidos genitales.

Los complejos testosterona-receptor regulan la maduración de los conductos de Wolff y, por tanto, de la formación de los genitales internos masculinos durante la embriogénesis, pero se necesitan complejos dihidrotestosterona-receptor para formar los genitales masculinos externos (fig. 25-18). Dichos complejos son los reguladores principales del crecimiento prostático y quizá del crecimiento peniano en el momento de la pubertad, así como del

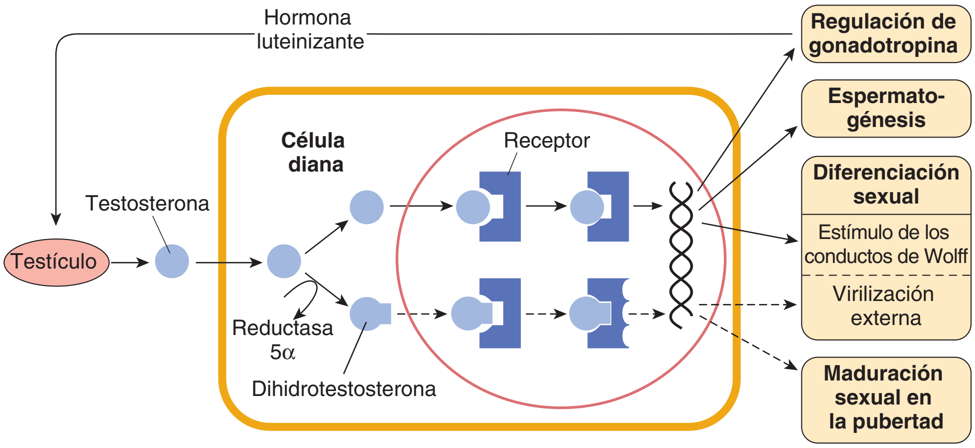


FIGURA 25-18 **Esquema de las acciones de la testosterona (flechas sólidas) y la dihidrotestosterona (flechas punteadas).** Nótese que ambas se fijan al mismo receptor, pero la dihidrotestosterona lo hace de manera más eficaz. (Con autorización de Wilson JD, Griffin JE, Russell W: Steroid 5α-reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993;14:577. Derechos reservados © 1993 Por The Endocrine Society.)

RECUADRO CLÍNICO 25-4

Deficiencia congénita de reductasa 5α

Esta deficiencia, donde muta el gen de la reductasa 5α tipo 2, es frecuente en algunas partes de la República Dominicana. Genera una variedad interesante de seudohermafroditismo masculino. Las personas con este síndrome nacen con genitales internos masculinos incluidos testículos, pero sus genitales externos son femeninos y casi siempre son educados como niñas. Sin embargo, cuando llegan a la pubertad, aumenta la secreción de hormona luteinizante y de testosterona circulante. Por consiguiente, desarrollan un contorno corporal masculino con libido masculina. En este momento, suelen cambiar su identidad de género y "se convierten en niños". El clítoris crece ("síndrome del pene a las 12") hasta el punto de que algunos individuos pueden tener relaciones sexuales con mujeres. Probablemente este crecimiento es consecutivo al aumento de hormona luteinizante y la producción de suficiente testosterona que evita la necesidad de amplificación de la dihidrotestosterona en los genitales.

Hoy en día, se utilizan en la clínica diversos medicamentos inhibidores de la reductasa 5α como tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, así como la **finasterida**, la cual constituye el fármaco más utilizado, el cual actúa principalmente en la reductasa 5α tipo 2.

vello facial, el acné y la recesión temporal de la línea del pelo. Por otro lado, el incremento de la masa muscular, el impulso sexual masculino y la libido dependen principalmente de la testosterona y no de la dihidrotestosterona (recuadro clínico 25-4).

Producción testicular de estrógenos

Más de 80% del estradiol y 95% de la estrona en el plasma de varones adultos se forma por aromatización extragonadal y extrasuprarrenal de la testosterona y la androstenediona circulante. El resto proviene de los testículos. Una parte del estradiol en la sangre venosa testicular se obtiene de las células de Leydig, pero otra parte también es producida por aromatización de los andrógenos en las células de Sertoli. En el varón, la concentración plasmática de estradiol es de 20 a 50 pg/ml (73 a 184 pmol/L) y la producción total es de 50 μg/día (184 nmol/día). A diferencia de lo que sucede en la mujer, en el varón la diferencia de estrógenos aumenta de manera moderada con la edad.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

La hormona estimulante de los folículos es trópica para las células de Sertoli; dicha hormona y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos. Asimismo, la hormona estimulante de los folículos propicia la secreción de proteína fijadora de andrógenos e inhibina. Esta última se autorregula para impedir la secreción de hormona estimulante de los folículos. La hormona luteinizante es trópica para las células de Leydig y estimula la secreción de testosterona, la cual a su vez se autorregula para inhibir la secreción de hormona luteinizante. Algunas lesiones hipotalámicas en animales y enfermedades hipotalámicas del ser humano provocan atrofia de los testículos y pérdida de su función.

Inhibinas

La testosterona reduce la hormona luteinizante plasmática pero, con excepción de dosis elevadas, carece de efectos sobre la hormona estimulante de los folículos plasmática. Esta última se incrementa en pacientes con atrofia de los túbulos seminíferos, pero con una concentración normal de testosterona y hormona luteinizante. Estas observaciones dieron lugar a la búsqueda de una **inhibina**, factor de origen testicular que impide la secreción de hormona estimulante de los folículos. En los extractos testiculares de varones y el líquido antral de los folículos ováricos en mujeres, hay dos inhibinas. Éstas constan de tres subunidades polipeptídicas: una subunidad α glucosilada con un peso de 18 000 y dos subunidades β no glucosiladas, β_A y β_B, cada una con un peso molecular de 14 000. Las subunidades se forman a partir de proteínas precursoras (fig. 25-19). La subunidad α se combina con la β_A para conformar un heterodímero y, con una β_B, para constituir otro heterodímero, donde las subunidades se unen por medio de puentes disulfuro. Tanto $\alpha\beta_A$ (inhibina A) como $\alpha\beta_B$ (inhibina B) bloquean la secreción de hormona estimulante de los folículos por su acción directa sobre la hipófisis, aunque hoy en día en apariencia la inhibina B es la que regula la hormona estimulante de los folículos en varones y mujeres adultos. Las inhibinas son generadas por las células de Sertoli en varones y por las células de la granulosa en mujeres.

También se forman los heterodímeros $\beta_A\beta_B$ y los homodímeros $\beta_A\beta_A$ y $\beta_B\beta_B$, los cuales estimulan en lugar de inhibir la secreción de hormona estimulante de los folículos y, como consecuencia, se denominan **activinas**. No se conoce bien su función en la reproducción, no obstante, las inhibinas y las activinas son miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento β (TGFβ) de los factores del crecimiento diméricos que también comprenden la sustancia inhibidora de los conductos de Müller. Se han identificado **receptores de activinas** pertenecientes a la familia de receptores de la serina-treonina cinasa. No sólo hay inhibinas y activinas en las gónadas; también se encuentran en el cerebro y muchos otros tejidos. En médula ósea, las activinas participan en la formación de leucocitos. Durante la vida embrionaria, éstas intervienen en la formación del mesodermo. Los ratones con una supresión dirigida del gen de la subunidad de la inhibina α, al principio tienen un crecimiento normal pero más adelante desarrollan tumores del estroma gonadal; por ello, el gen es de tipo supresor de tumores.

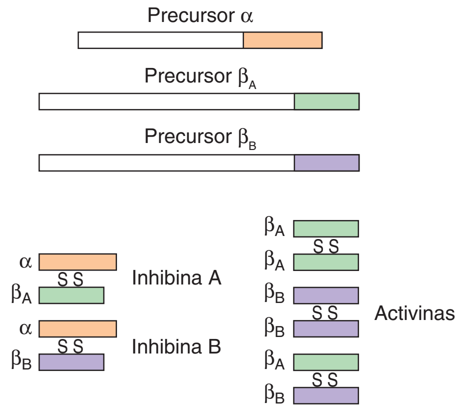


FIGURA 25-19 Proteínas precursoras de inhibinas y diversas inhibinas y activinas formadas a partir de la región terminal carboxilo de estos precursores. SS, puentes disulfuro.

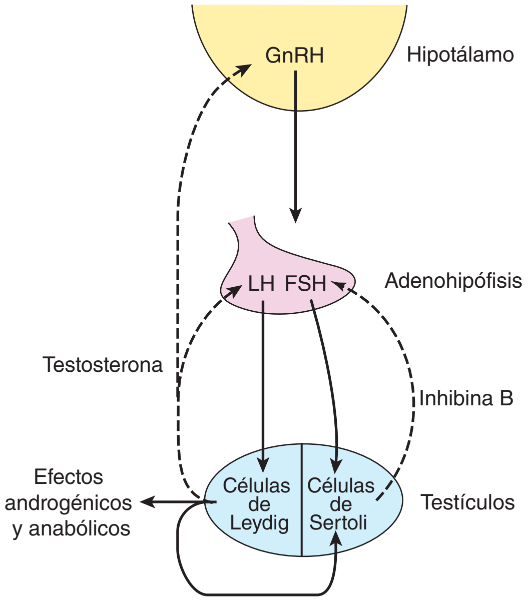


FIGURA 25-20 **Supuestas interrelaciones del hipotálamo, la adenohipófisis y los testículos.** Las flechas sólidas indican los efectos estimulantes; las flechas punteadas indican los efectos inhibidores. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante de los folículos.

En plasma, la macroglobulina α_2 se une a las activinas y las inhibinas. En tejidos, las activinas se vinculan con una familia de cuatro glucoproteínas llamadas **folistatinas**. Esta fijación inactiva la acción biológica de las activinas, pero aún se desconoce la relación entre folistatinas e inhibinas así como su función.

Retroalimentación esteroidea

En la figura 25-20, se describe una "hipótesis de trabajo" actual sobre la manera como los esteroides regulan las funciones de los testículos. Después de la castración, se eleva el contenido hipofisario y la secreción de las hormonas estimulante de los folículos y luteinizante, pero tal aumento se previene por medio de lesiones hipotalámicas. La testosterona impide la secreción de hormona luteinizante al actuar directamente sobre la adenohipófisis e inhibir la secreción de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo. La inhibina actúa de manera directa sobre la adenohipófisis para bloquear la secreción de hormona estimulante de los folículos.

En respuesta a la hormona luteinizante, una porción de la testosterona secretada a partir de las células de Leydig baña al epitelio seminífero y proporciona una concentración local alta de andrógenos para las células de Sertoli, fenómeno necesario para la espermatogénesis normal. La testosterona proporcionada por vía sistémica no incrementa la concentración de andrógenos en los testículos a este mismo grado y, además, inhibe la secreción de hormona luteinizante. Por tanto, el efecto neto de la testosterona aplicada por vía sistémica es casi siempre una reducción del recuento espermático. Se ha sugerido usar testosterona como método anticonceptivo masculino, pero la dosis necesaria para suprimir la espermatogénesis provoca retención de agua y sodio. Hoy en día, se está explorando la posibilidad de utilizar las inhibinas como anticonceptivos para varones.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

Criptorquidia

Los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal y normalmente se desplazan hacia el escroto durante la vida fetal. El **descenso de los testículos** hasta la región inguinal depende de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller, y el descenso desde la región inguinal hasta el escroto se debe a otros factores. Aproximadamente en 10% de los recién nacidos de género masculino, el descenso es incompleto en uno o, con menos frecuencia, en ambos lados, y los testículos permanecen en la cavidad abdominal o el conducto inguinal. El tratamiento con hormonas gonadotrópicas acelera el descenso en algunos casos, o bien, la anomalía se corrige por medio de cirugía. La regla general es el descenso espontáneo de los testículos, y la proporción de niños con testículos no descendidos (**criptorquidia**) disminuye hasta 2% al año de edad y hasta 0.3% después de la pubertad. Sin embargo, hoy se recomienda recurrir a un tratamiento temprano, no obstante estas cifras, puesto que la frecuencia de tumores malignos es mayor en los testículos no descendidos comparada con la de los testículos escrotales; además, ulterior a la pubertad, la temperatura alta del abdomen genera finalmente lesiones irreversibles en el epitelio espermatógeno.

Hipogonadismo masculino

El cuadro clínico de este trastorno depende del momento en que se produce la deficiencia testicular: antes o después de la pubertad. En adultos, cuando la causa es un problema testicular, aumenta la concentración de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipergonadotrópico**); si la alteración se debe a un trastorno de la hipófisis o el hipotálamo (p. ej., síndrome de Kallmann), la concentración de gonadotropinas circulantes disminuye (**hipogonadismo hipogonadotrópico**). Cuando la función endocrina de los testículos se pierde durante la madurez, las características sexuales secundarias sufren regresión lentamente puesto que se necesitan muy pocos andrógenos para conservarlas una vez que aparecen. El crecimiento de la laringe durante la adolescencia es permanente, de manera que la voz sigue siendo ronca. En varones castrados durante la madurez, la libido disminuye pero la habilidad de copular persiste durante algún tiempo. En ocasiones, aparecen bochornos y casi siempre son más irritables, pasivos y depresivos comparados con los varones con testículos íntegros. Cuando la deficiencia de las células de Leydig data de la infancia, el cuadro clínico corresponde al del **eunuco**. Los eunucos mayores de 20 años de edad son altos, aunque no tan altos como los gigantes hiperhipofisarios puesto que sus epífisis permanecen abiertas y siguen creciendo después de la edad normal de la pubertad. Los hombros y los músculos de aquéllos son pequeños y su configuración corporal es similar al de una mujer adulta. Los genitales son pequeños y la voz es de tonalidad aguda. Poseen vello púbico y axilar gracias a la secreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, el pelo es escaso y el vello púbico adquiere distribución femenina en forma de triángulo con base superior, en lugar del patrón de triángulo con la base inferior (patrón masculino) observado en el varón normal.

Tumores secretores de andrógenos

La "hiperfunción" testicular en ausencia de un tumor no constituye una entidad reconocida. Los tumores de las células de Leydig secretores de andrógenos son inusuales y generan síntomas endocrinos identificables únicamente en los prepubescentes, en quienes provocan seudopubertad precoz (cuadro 25-2).

APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

CICLO MENSTRUAL

El aparato reproductor femenino (fig. 25-21), a diferencia del masculino, sufre una serie de cambios cíclicos regulares que, desde el punto de vista teleológico, se deben considerar como preparaciones periódicas para la fertilización y el embarazo. En el ser humano y otros primates, el ciclo es **menstrual** y su característica más notable es la hemorragia vaginal periódica con la descamación de la mucosa uterina (**menstruación**). La duración del ciclo en la mujer es variable, pero el promedio es de 28 días desde el inicio de un periodo menstrual hasta el inicio del siguiente. Por costumbre, los días del ciclo se numeran, empezando con el primer día de la menstruación.

Ciclo ovárico

Desde el momento del nacimiento, bajo la cápsula ovárica se observan numerosos folículos primordiales. Cada uno contiene un óvulo inmaduro (fig. 25-21). Al principio de cada ciclo, varios folículos crecen y se forma una cavidad alrededor del óvulo (**antro ovárico**). Esta cavidad se llena de líquido folicular. En el ser humano, por lo general uno de los folículos de un ovario empieza a crecer rápidamente alrededor del sexto día y se convierte en el **folículo dominante**, mientras los otros sufren regresión

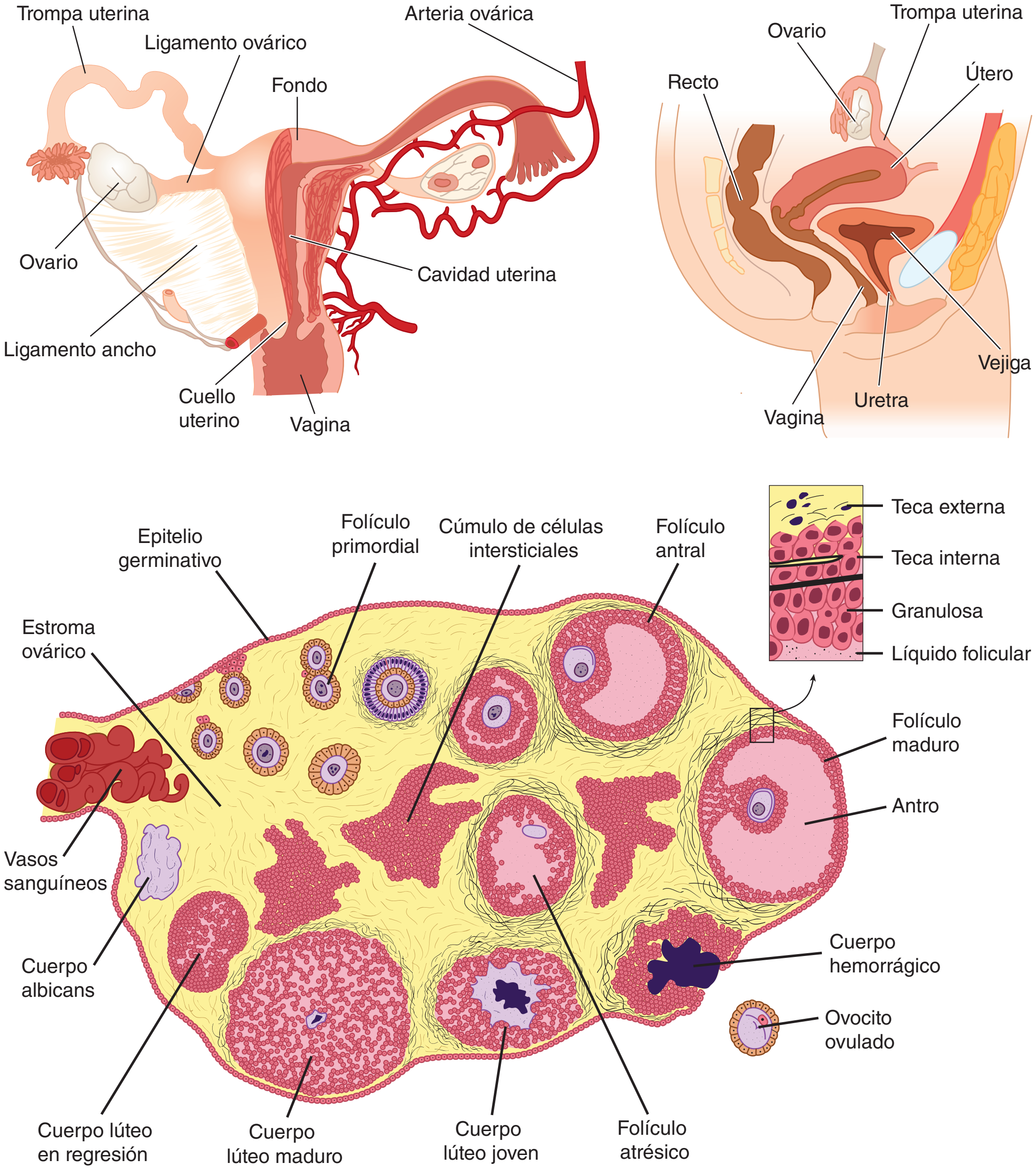

Trompa uterina
Ligamento ovárico
Fondo
Arteria ovárica
Ovario
Ligamento ancho
Cavidad uterina
Cuello uterino
Vagina
Recto
Ovario
Trompa uterina
Útero
Vejiga
Uretra
Vagina
Epitelio germinativo
Folículo primordial
Cúmulo de células intersticiales
Folículo antral
Teca externa
Teca interna
Granulosa
Líquido folicular
Estroma ovárico
Folículo maduro
Antro
Vasos sanguíneos
Cuerpo albicans
Cuerpo hemorrágico
Ovocito ovulado
Cuerpo lúteo en regresión
Cuerpo lúteo maduro
Cuerpo lúteo joven
Folículo atrésico

FIGURA 25-21 **Anatomía funcional del aparato reproductor femenino.** Los órganos de este último comprenden ovarios, útero, trompas uterinas y glándulas mamarias. Se muestra el desarrollo secuencial de un folículo, la formación del cuerpo lúteo y la atresia folicular.

con formación de **folículos atrésicos**. Uno de los mecanismos que intervienen en el proceso de atresia es la apoptosis. No se sabe la manera como se selecciona al folículo dominante en esta **fase folicular** del ciclo menstrual, pero al parecer se relaciona con el potencial del folículo para secretar los estrógenos necesarios para su maduración final. Cuando una mujer recibe preparaciones de gonadotropinas hipofisarias humanas altamente purificadas por medio de una inyección, varios folículos crecen de modo simultáneo.

En la figura 25-21, se muestra la estructura de un folículo ovárico en crecimiento (**de Graaf**). La fuente principal de estrógenos circulantes es el grupo de células de la granulosa de los ovarios; no obstante, las células de la **teca interna** del folículo son necesarias para la producción estrogénica, puesto que secretan andrógenos, los cuales son aromatizados hasta formar estrógenos en las células de la granulosa.

Alrededor del día 14 del ciclo, el folículo distendido se rompe y el óvulo sale hacia la cavidad abdominal. Este fenómeno se denomina **ovulación**. El óvulo es recibido por la fimbria de las trompas uterinas (oviductos), es transportado hasta el útero y, a menos que ocurra fertilización, sale a través de la vagina. El folículo roto en el momento de la ovulación se llena rápidamente de sangre, formando lo que en ocasiones se conoce como **cuerpo hemorrágico**. Cuando el folículo sangra ligeramente hacia la cavidad abdominal, provoca irritación peritoneal acompañada de dolor pélvico intermenstrual. Las células de la teca y la granulosa que revisten al folículo proliferan rápidamente y la sangre coagulada es sustituida por **células lúteas**, formando el **cuerpo lúteo** (dichas células contienen abundantes lípidos y son de color amarillento). De esta manera, empieza la **fase lútea** del ciclo menstrual, durante la cual las células lúteas secretan estrógenos y progesterona. El crecimiento del cuerpo lúteo depende de su riego; se ha demostrado que para este acontecimiento es indispensable el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (cap. 32).

Si se produce embarazo, el cuerpo lúteo persiste y las menstruaciones desaparecen hasta después del parto. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo empieza a degenerar unos cuatro días antes de la siguiente menstruación (día 24 del ciclo) y finalmente es sustituido por tejido cicatrizal, formando el **cuerpo albicans** (**blanco**).

El ciclo ovárico en otros mamíferos es similar, pero muchas especies ovulan varios folículos y dan a luz a varios productos al mismo tiempo. En algunas subespecies de mamíferos se forma cuerpo lúteo, mas no en otras.

En el ser humano, no se forman óvulos nuevos después del nacimiento. En el curso del desarrollo fetal, los ovarios contienen cerca de siete millones de folículos primordiales. No obstante, muchos sufren atresia (involución) antes del nacimiento y otros se pierden después del mismo. En el momento del nacimiento, las mujeres poseen alrededor de 2 millones de óvulos, pero 50% es atrésico. El millón sano es objeto de la primera parte de la primera división meiótica en este momento y entra en una interrumpida profase, en la cual aquellos que sobreviven persisten hasta la madurez. La atresia continúa durante el desarrollo y el número de óvulos en ambos ovarios en el transcurso de la pubertad es menor de 300 000 (fig. 25-10). Normalmente sólo madura uno de estos óvulos por ciclos (o aproximadamente 500 durante la vida reproductiva normal); el resto degenera. Justo antes de la ovulación, termina la primera división meiótica. Una de las células hijas, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma, mientras la otra, el **primer cuerpo polar**, se fragmenta y desaparece. El segundo ovocito empieza de inmediato la segunda división meiótica, pero ésta se detiene durante la metafase y concluye sólo cuando un espermatozoide penetra al ovocito. En este momento, se desprende el **segundo cuerpo polar** y el óvulo fertilizado procede hasta formar un individuo nuevo. La pausa en metafase es consecutiva, por lo menos en algunas especies, a la formación en el óvulo de la proteína **pp39**^{mos}, la cual es codificada por el protooncogén **c**-*mos*. Cuando se presenta la fertilización, la pp39^{mos} es destruida en los primeros 30 min por medio de la **calpaína**, cisteína proteasa supeditada al calcio.

Ciclo uterino

Al final de la menstruación, ya se han desprendido todas las capas con excepción de la más profunda. Enseguida, crece un endometrio nuevo bajo la influencia de los estrógenos provenientes del folículo en crecimiento. El espesor endometrial aumenta rápidamente entre el quinto y el decimocuarto días del ciclo menstrual. Conforme el espesor se incrementa, las glándulas uterinas aumentan de longitud (fig. 25-22) pero no se contorsionan ni secretan nada. Estos cambios endometriales se denominan proliferativos y esta parte del ciclo menstrual recibe, en ocasiones, el nombre de **fase proliferativa**; también se le llama fase preovulatoria o folicular del ciclo. Después de la ovulación, el endometrio adquiere gran vascularidad y se edematiza ligeramente bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona provenientes del cuerpo lúteo. Las glándulas adquieren forma de espiral y son tortuosas cuando empiezan a secretar un líquido transparente. Como consecuencia, esta fase del ciclo se conoce como **fase secretora** o **lútea**. Al final de ésta, el endometrio, al igual que la adenohipófisis, produce prolactina, pero la función de esta prolactina endometrial se desconoce.

El riego del endometrio proviene de dos tipos de arterias: los dos tercios superficiales del endometrio descamado durante la menstruación, **estrato funcional**, son regados por arterias espirales largas (fig. 25-23), mientras la capa profunda que no se descama, el **estrato basal**, es regada por las **arterias basilares**, las cuales son más cortas y rectas.

Una vez que el cuerpo lúteo sufre regresión, desaparece el apoyo hormonal del endometrio. Este último se adelgaza y las arterias espirales se tornan más tortuosas. Aparecen focos necróticos en el endometrio y éstos se fusionan. Además, las paredes de las arterias espirales sufren espasmo y degeneran, lo cual propicia pequeñas hemorragias que confluyen y generan el flujo menstrual. Quizás el vasoespasmo se debe a la liberación circunscrita de prostaglandinas. Éstas abundan en el endometrio secretor y en la sangre menstrual; la infusión de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) causa necrosis endometrial y hemorragia.

Desde el punto de vista de la función endometrial, la fase proliferativa del ciclo menstrual constituye el restablecimiento del epitelio perdido en la menstruación precedente y la fase secretora corresponde a la preparación del útero para la implantación del óvulo fertilizado. La duración de la fase secretora es muy constante, de unos 14 días, y las variaciones observadas en los cambios del ciclo menstrual son básicamente originadas por variaciones en la duración de la fase proliferativa. Cuando no se

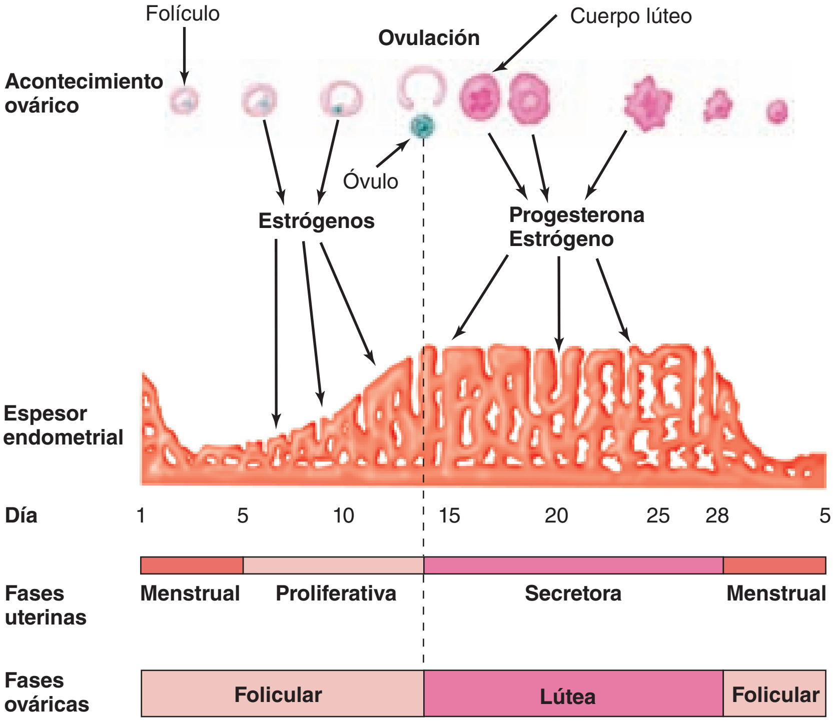

Folículo
Ovulación
Cuerpo lúteo
Acontecimiento ovárico
Óvulo
Estrógenos
Progesterona
Estrógeno
Espesor endometrial
Día
1
5
10
15
20
25
28
5
Fases uterinas
Menstrual
Proliferativa
Secretora
Menstrual
Fases ováricas
Folicular
Lútea
Folicular

FIGURA 25-22 **Relación entre los cambios ováricos y uterinos durante el ciclo menstrual.** (Con autorización de Windmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

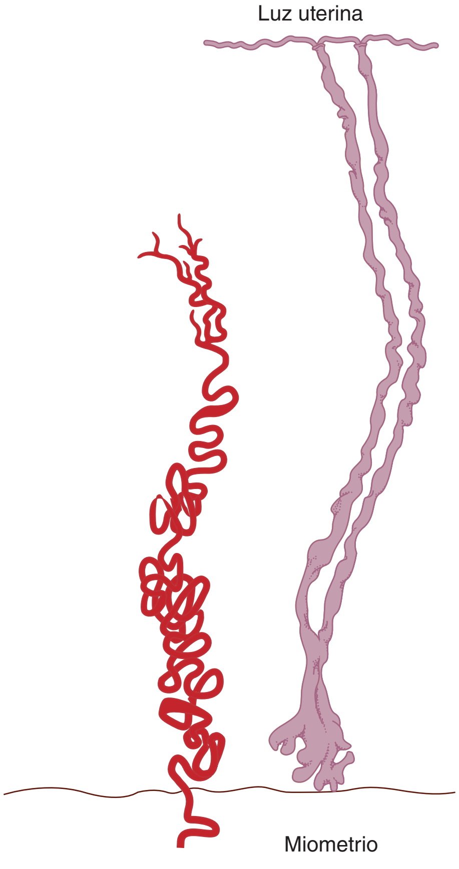

Luz uterina
Miometrio

FIGURA 25-23 **Arteria espiral del endometrio.** Esquema de una arteria espiral (**izquierda**) y dos glándulas uterinas (**derecha**) del endometrio de un mono rhesus; inicio de la fase secretora. (Con autorización de Daron GH: The Arterial pattern of the tunica mucosa of the uterus in the *Macacus rhesus.* Am J Anat 1936;58:349.)

produce fertilización durante la fase secretora, el endometrio se descama y empieza un ciclo nuevo.

Menstruación normal

La sangre menstrual es principalmente arterial y sólo 25% es de origen venoso. Aquélla contiene restos hísticos, prostaglandinas y abundante fibrinolisina del tejido endometrial. La fibrinolisina lisa los coágulos, de manera que la sangre menstrual normalmente no contiene coágulos a menos que la cantidad sea excesiva. Por lo general, el flujo menstrual tiene una duración de tres a cinco días, pero en mujeres sanas tal vez sea de uno a ocho días. La cantidad de sangre expulsada varía desde un ligero manchado hasta 80 ml; la cantidad promedio es de 30 ml. Más de 80 ml es anormal. De manera evidente, la cantidad de sangre depende de una serie de factores, como el espesor del endometrio, el uso de medicamentos y algunas enfermedades que repercuten sobre el mecanismo de coagulación.

Ciclos anovulatorios

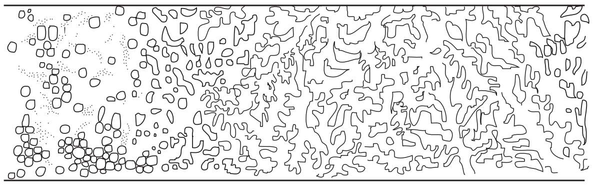
En algunos casos, no ocurre ovulación durante el ciclo menstrual. Estos ciclos anovulatorios son habituales durante los primeros 12 a 18 meses ulteriores a la menarquia y de nuevo antes de iniciada la menopausia. En ausencia de ovulación, no se forma cuerpo lúteo ni se generan los efectos de la progesterona sobre el endometrio. Los estrógenos provocan su crecimiento, y el endometrio proliferativo adquiere el espesor suficiente como para fragmentarse y ser descamado. El intervalo hasta la hemorragia es variable, pero casi siempre ocurre menos de 28 días después de la fecha de la última menstruación. La cantidad de sangre también es variable y puede ser desde muy escasa hasta relativamente abundante.

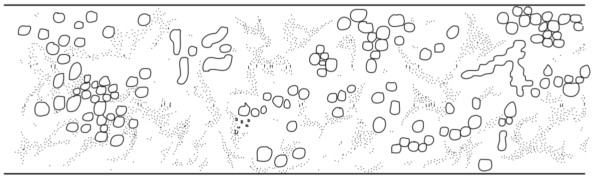
Cambios cíclicos del cuello uterino

Si bien es continuación del cuerpo uterino, el cuello uterino difiere en varios aspectos. La mucosa de este último no presenta descamación cíclica, pero el moco cervical tiene cambios regulares. Los estrógenos lo hacen más fluido y alcalino, transformaciones que facilitan la supervivencia y el transporte de los espermatozoides. La progesterona lo hace más espeso, pegajoso y celular. El moco es más fluido en el momento de la ovulación y su elasticidad o **filancia** aumenta, de manera que hacia la mitad del ciclo una gota se puede extender hasta formar un hilo largo y delgado de 8 a 12 cm o más de longitud. Además, al extender una capa sobre una laminilla, el moco se seca formando un patrón de helecho (fig. 25-24). Después de la ovulación y durante el embarazo, el moco es espeso y no se forma dicho patrón.

Ciclo vaginal

Bajo la influencia de los estrógenos, el epitelio vaginal se cornifica y es posible identificar células epiteliales cornificadas en el frotis vaginal. Bajo la influencia de la progesterona, se secreta un moco espeso, y el epitelio prolifera y se infiltra con leucocitos. Los cambios cíclicos en el frotis vaginal de las ratas son más o menos acentuados. En el ser humano y otras especies, los cambios son similares pero no tan claros.


Ciclo normal, día 14


Fase lútea media, ciclo normal

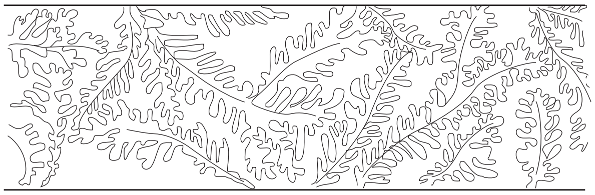

Ciclo anovulatorio con estrógenos

FIGURA 25-24 Patrones que se forman cuando el moco cervical se extiende en una laminilla, se permite que seque y se examina bajo el microscopio. La progesterona aumenta el espesor y la celularidad del moco. En el frotis de una paciente que no ovula (**abajo**), no existe progesterona para inhibir el patrón de helecho inducido por los estrógenos.

Cambios cíclicos en las glándulas mamarias

Por lo general, la lactancia empieza al final del embarazo pero durante el ciclo menstrual aparecen algunos cambios cíclicos en las glándulas mamarias. Los estrógenos originan proliferación de los conductos mamarios, mientras la progesterona estimula el crecimiento de los lóbulos y los alvéolos. El edema y la hipersensibilidad de las glándulas mamarias que muchas mujeres experimentan durante los 10 días previos a la menstruación, probablemente se deben a distensión de los conductos, hiperemia y edema del tejido intersticial de la glándula mamaria. Estos cambios presentan regresión, junto con los síntomas, en el curso de la menstruación.

Cambios durante el coito

La mujer, en la excitación sexual, secreta líquido en las paredes vaginales, quizá por la liberación de péptido intestinal vasoactivo a partir de los nervios vaginales. Las glándulas vestibulares también secretan moco lubricante. El tercio superior de la vagina es sensible a la distensión, mientras el estímulo táctil de los labios menores y el clítoris aumentan la excitación sexual. Estos estímulos son reforzados por estímulos táctiles de las glándulas mamarias y, al igual que en el varón, por estímulos visuales, auditivos y olfatorios, los cuales van intensificando las sensaciones hasta el orgasmo. En el transcurso de este último, las paredes vaginales se contraen de manera rítmica gracias al sistema autónomo. También viajan impulsos a través de los nervios pudendos, los cuales generan contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso. Las contracciones vaginales ayudan al transporte de espermatozoides, pero no son indispensables para el mismo, puesto que la fertilización del óvulo no depende del orgasmo.

Indicadores de ovulación

Es importante conocer el momento de la ovulación durante el ciclo menstrual para incrementar la fertilidad o, por el contrario, para la planificación familiar. Un indicador conveniente y más o menos confiable del momento de la ovulación es el cambio (casi siempre elevación) de la temperatura corporal basal (fig. 25-25). Ésta empieza a incrementarse entre uno y dos días después de la ovulación. Las mujeres interesadas en llevar una gráfica precisa de la temperatura deben usar un termómetro digital y obtener la temperatura (ya sea bucal o rectal) por la mañana antes de levantarse. La causa del incremento de temperatura durante la ovulación quizá se debe a un aumento en la secreción de progesterona, puesto que esta hormona es termógena.

El valor máximo de la secreción de hormona luteinizante desencadena la ovulación y normalmente ésta aparece nueve horas después del valor máximo de la hormona luteinizante a la mitad del ciclo (fig. 25-25). El óvulo vive durante unas 72 h una vez que es expulsado del folículo, pero se puede fertilizar durante un periodo mucho más corto. En un estudio sobre la relación entre el coito aislado y el embarazo, 36% de las mujeres se embarazó después de haber tenido relaciones sexuales el día de la ovulación, pero con el coito días después de la ovulación, el porcentaje fue de cero. Asimismo, el coito aislado durante el primero y segun-

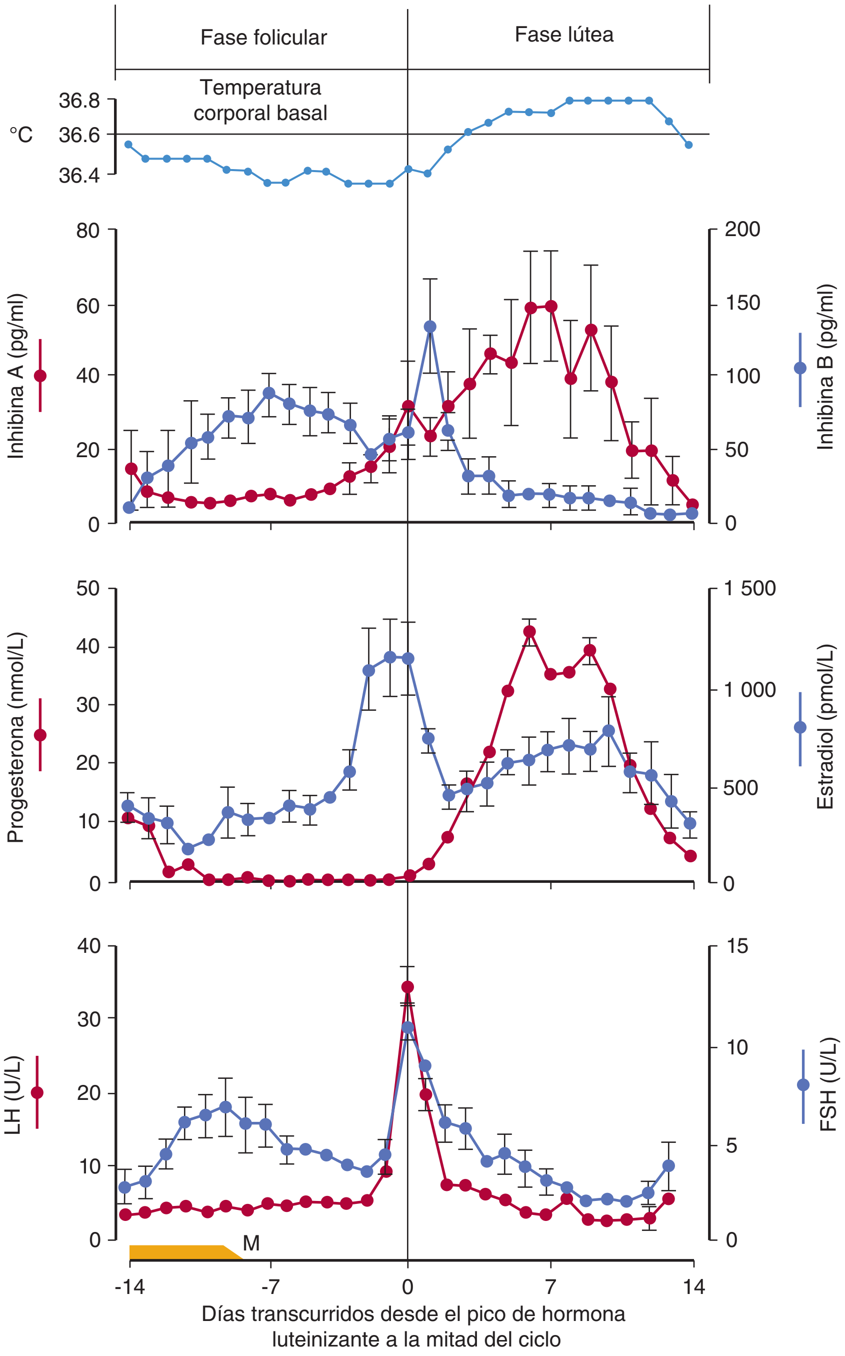


FIGURA 25-25 **Temperatura corporal basal y concentración plasmática de hormonas (media ± error estándar) durante el ciclo menstrual normal del ser humano.** Los valores se alinean en relación con el día del valor máximo (pico) de hormona luteinizante (LH) a la mitad del ciclo. FSH, hormona estimulante de los folículos; M, menstruaciones.

do días antes de la ovulación, generó embarazo en 30% de los casos. Unas cuantas mujeres se embarazaron con coitos aislados los días tres, cuatro o cinco antes de la ovulación, si bien el porcentaje fue mucho menor, por ejemplo, 8%, el quinto días antes de la ovulación. Por tanto, algunos espermatozoides viven en el aparato genital femenino 120 h antes de la ovulación y fertilizan al óvulo, pero la mayor parte del periodo fértil es claramente en las 48 h previas a la ovulación. No obstante, para quienes están interesados en el "método del ritmo" como medida anticonceptiva, se debe subrayar la existencia de casos infrecuentes, pero registrados en la literatura, de embarazos por coitos aislados en cualquier día del ciclo.

Ciclo del estro

Los mamíferos y otros primates no menstrúan y su ciclo sexual se denomina **ciclo del estro**. Recibe su nombre por el periodo claro de "calor" (**estro**) en el momento de la ovulación, el cual de modo habitual es la única época durante la cual la hembra adquiere interés sexual. En las especies que ovulan de manera espontánea con ciclos del estro, como la rata, la hembra no muestra hemorragias vaginales episódicas, pero los acontecimientos endocrinos de fondo son básicamente los mismos comparados con los del ciclo menstrual. En otras especies, la ovulación es inducida por la copulación (ovulación refleja).

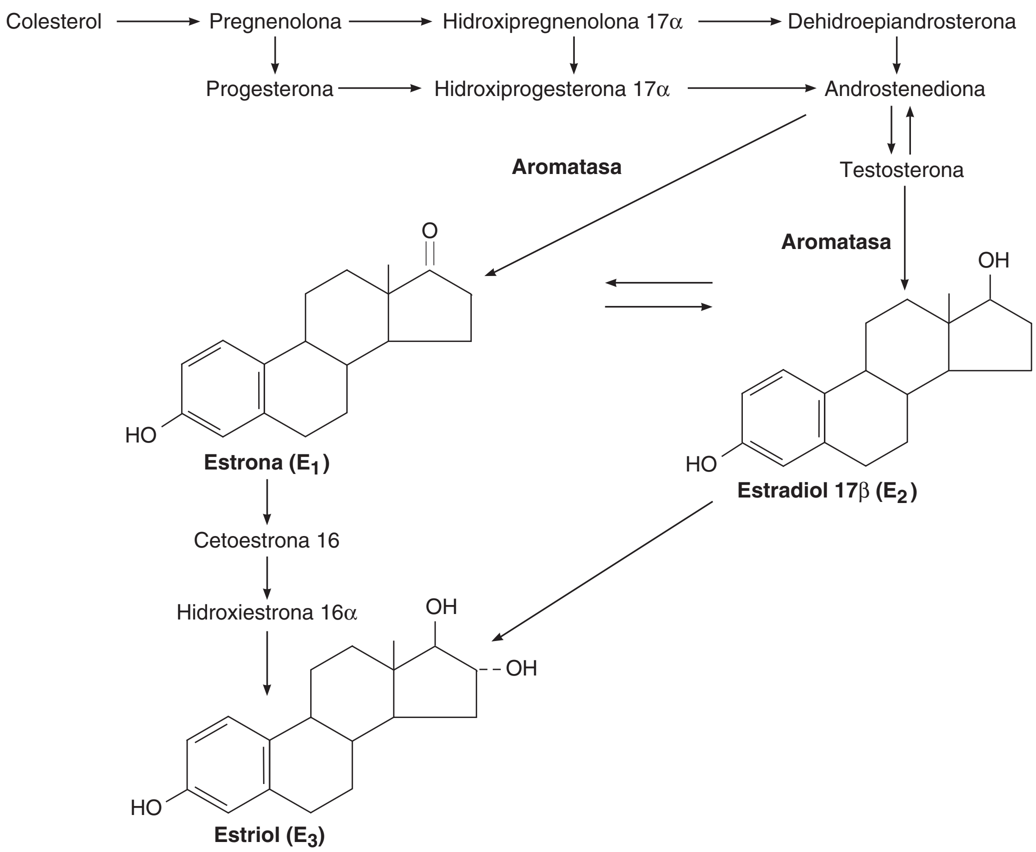

Colesterol
Pregnenolona
Hidroxipregnenolona 17α
Dehidroepiandrosterona
Progesterona
Hidroxiprogesterona 17α
Androstenediona
Testosterona
Aromatasa
Aromatasa
O
OH
HO
Estrona (E1)
HO
Estradiol 17β (E2)
Cetoestrona 16
Hidroxiestrona 16α
OH
OH
HO
Estriol (E3)

FIGURA 25-26 **Biosíntesis y metabolismo de los estrógenos.** En la figura 22-7, aparecen las fórmulas de los esteroides precursores.

HORMONAS OVÁRICAS

Propiedades químicas, biosíntesis y metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos naturales son el **estradiol 17β**, la **estrona** y el **estriol** (fig. 25-26). Son esteroides C18 que carecen de un grupo metil angular adherido en la posición 10 o una configuración Δ^4-3-ceto en el anillo A. Son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19), la cual convierte la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona (fig. 25-26). Esta última reacción también se produce en grasa, hígado, músculo y cerebro.

Las células de la teca interna poseen numerosos receptores de hormona luteinizante y ésta actúa a través del cAMP para incrementar la conversión de colesterol en androstenediona. Las células de la teca interna suministran androstenediona a las células de la granulosa. Éstas, a su vez, elaboran estradiol cuando reciben andrógenos (fig. 25-27) y al parecer el estradiol que generan en los primates es secretado hacia el líquido folicular. Las células de la granulosa poseen numerosos receptores de hormona estimulante de los folículos; ésta facilita la secreción de estradiol al actuar a través del cAMP, con incremento de su actividad como aromatasa. Las células maduras de la granulosa también adquieren receptores de hormona luteinizante, y esta hormona estimula la creación de estradiol.

Cerca de 2% del estradiol circulante se encuentra libre y el resto se enlaza a proteínas: 60% a albúmina y 38% a la misma globulina fijadora de esteroides gonadales (GBG) que se une a la testosterona (cuadro 25-5).

En hígado, el estradiol, la estrona y el estriol son convertidos en glucurónido y conjugados con sulfato. Estos compuestos, con sus metabolitos, se eliminan en la orina. Una buena cantidad se descarga en la bilis y se resorbe hacia la circulación (circulación enterohepática).

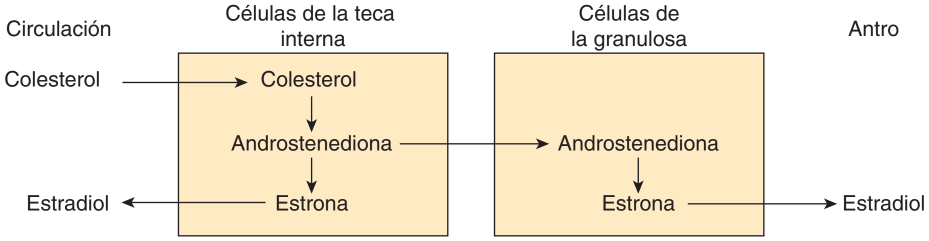

Circulación
Células de la teca interna
Células de la granulosa
Antro
Colesterol
Colesterol
Androstenediona
Androstenediona
Estradiol
Estrona
Estrona
Estradiol

FIGURA 25-27 **Interacciones entre las células de la teca y la granulosa en la síntesis y la secreción del estradiol.**

CUADRO 25-7 Producción de esteroides sexuales durante 24 h en mujeres que se encuentran en diferentes estadios del ciclo menstrual

Esteroide sexual	Fase folicular incipiente	Preovulatoria	Mitad de la fase lútea
Progesterona (mg)	1.0	4.0	25.0
17 hidroxiprogesterona (mg)	0.5	4.0	4.0
Dehidroepiandrosterona (mg)	7.0	7.0	7.0
Androstenediona (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterona (μg)	144.0	171.0	126.0
Estrona (μg)	50.0	350.0	250.0
Estradiol (μg)	36.0	380.0	250.0

Modificado con autorización de Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology*, 4th ed. Saunders, 1999.

Secreción

La concentración de estradiol en el plasma durante el ciclo menstrual se muestra en la figura 25-25. Casi todo este estrógeno proviene del ovario y se producen dos valores máximos en la secreción: uno justo antes de la ovulación y otro a la mitad de la fase lútea. La cantidad secretada de estradiol es de 36 μg/día (133 nmol/día) al principio de la fase folicular; 380 μg/día antes de la ovulación, y 250 μg/día hacia la mitad de la fase lútea (cuadro 25-7). Después de la menopausia, la secreción de estrógenos desciende hasta alcanzar una concentración muy reducida.

Como ya se mencionó, la producción de estradiol en el varón es de alrededor de 50 μg diarios (184 nmol diarios).

Efectos sobre los genitales femeninos

Los estrógenos facilitan el crecimiento de los folículos ováricos y aumentan la motilidad de las trompas uterinas. Ya se describió su participación en los cambios cíclicos del endometrio, el cuello uterino y la vagina. Aquéllos incrementan el riego del útero y tienen efectos importantes sobre el músculo liso del mismo. En las mujeres inmaduras y castradas, el útero es pequeño y el miometrio es atrófico e inactivo. Los estrógenos aumentan la cantidad de músculo uterino y su contenido de proteínas contráctiles. Por la actividad de los estrógenos, el músculo se activa y excita y, en cada fibra, los potenciales de acción son más frecuentes. El útero "dominado por estrógenos" es también más sensible a la oxitocina.

El tratamiento prolongado con estrógenos provoca hipertrofia endometrial. Al suspender las medidas terapéuticas estrogénicas, aparece descamación con una **hemorragia por supresión**. Durante el tratamiento, en ocasiones se observan hemorragias intermenstruales cuando se proporcionan estrógenos durante periodos prolongados.

Efectos sobre los órganos endocrinos

Los estrógenos reducen la secreción de hormona estimulante de los folículos. En ciertas circunstancias, inhiben la secreción de hormona luteinizante (retroalimentación negativa), pero en otras la aumentan (retroalimentación positiva). En algunos casos, se usan grandes dosis de estrógenos durante cuatro a seis días para evitar la concepción después del coito durante el periodo fértil ("anticonceptivo del día siguiente"). Sin embargo, en este caso, tal vez el embarazo se previene por interferencia con la implantación del óvulo y no por cambios en la secreción de gonadotropinas.

Los estrógenos aumentan la secreción de angiotensinógeno y globulina fijadora de la tiroides; tienen un efecto anabólico importante en los pollos y el ganado, quizás al estimular la secreción de andrógenos en las suprarrenales; se ha utilizado el tratamiento comercial con estrógenos para aumentar el peso de los animales domésticos. Aquéllos causan el cierre de las epífisis en seres humanos (cap. 23).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los estrógenos regulan el estro en los animales y aumentan la libido en los seres humanos. Al parecer ejercen esta acción por su actividad directa sobre algunas neuronas en el hipotálamo (fig. 25-28). Además, incrementan la proliferación de dendritas en las neuronas y el número de perillas sinápticas en ratones.

Efectos sobre las glándulas mamarias

Los estrógenos provocan crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias y, en gran parte, regulan el crecimiento mamario durante la pubertad en las niñas; se les ha llamado "hormona del crecimiento mamario". También son la causa de la pigmentación de las aréolas, si bien ésta se acentúa durante el primer trimestre del embarazo más que durante la pubertad. Más adelante, se describe su participación en la regulación del crecimiento mamario y la lactancia.

Características sexuales secundarias femeninas

Los cambios del cuerpo de las niñas durante la pubertad, además del crecimiento de las glándulas mamarias, el útero y la vagina,

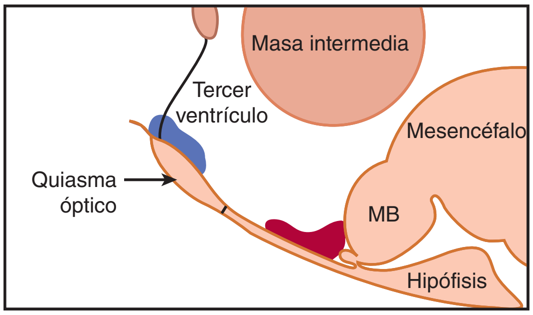


FIGURA 25-28 ***Loci* donde la implantación de estrógenos en el hipotálamo modifica el peso corporal y la conducta sexual en ratas, proyectados en un corte sagital del hipotálamo.** Los implantes que estimulan la conducta sexual se ubican en el área supraquiasmática por arriba del quiasma óptico (área azul), mientras que los implantes en el núcleo arqueado y el hipotálamo ventral circundante generan atrofia ovárica (rojo). MB, cuerpo mamilar.

son originados, en parte, por los estrógenos, los cuales son las "hormonas feminizantes", aunque la feminización simplemente ocurre, en parte, por ausencia de andrógenos testiculares. Las mujeres tienen hombros angostos y caderas anchas, muslos que se juntan y brazos que se separan (**ángulo de soporte** amplio). Esta forma del cuerpo, además de la distribución femenina de la grasa en las glándulas mamarias y los glúteos, también se observa en los varones castrados. En la mujer, la laringe conserva sus proporciones de la prepubescencia y la voz preserva su tonalidad alta. Las mujeres tienen menos vello corporal y más pelo en el cuero cabelludo, y casi siempre el vello púbico adquiere un patrón característico de triángulo invertido. Sin embargo, en ambos géneros, el crecimiento del vello púbico y axilar se debe a los andrógenos y no a los estrógenos.

Otras acciones

Las mujeres normalmente retienen sal y agua, y aumentan de peso antes de la menstruación. Los estrógenos originan algún grado de retención de sal y agua. No obstante, durante la fase lútea se eleva ligeramente la secreción de aldosterona, lo cual también contribuye a la retención premenstrual de líquidos.

Se dice que los estrógenos transforman las secreciones de las glándulas sebáceas en sustancias más líquidas y de esta manera contrarrestan el efecto de la testosterona e inhiben la formación de **comedones** ("puntos negros") y acné. El eritema palmar, los angiomas aracniformes y el crecimiento mamario leve, observados en las hepatopatías avanzadas, son causados por la mayor cantidad de estrógenos circulantes. Este incremento es consecuencia del metabolismo hepático reducido de la androstenediona; por ello, este andrógeno se encontrará más disponible para ser transformado en estrógenos.

Estos últimos poseen una acción reductora del colesterol plasmático considerable y provocan vasodilatación rápida al aumentar la producción local de óxido nítrico. En el capítulo 23 se describe su actividad sobre el hueso.

Mecanismo de acción

Se conocen dos tipos principales de receptores nucleares estrogénicos: el receptor α (ERα), codificado por un gen ubicado en el cromosoma 6; y el receptor estrogénico β (ERβ), codificado por un gen situado en el cromosoma 14. Ambos son miembros de la superfamilia de receptores nucleares (cap. 2). Después de unirse al estrógeno, forman homodímeros y se unen al DNA, con lo cual alteran su transcripción. Algunos tejidos contienen un tipo u otro, pero también existen casos en los que se superponen y algunos tejidos contienen tanto receptor estrogénico α como β. El primero abunda principalmente en útero, riñones, hígado y corazón, mientras el segundo se halla sobre todo en ovarios, próstata, pulmones, tubo digestivo, sistema hematopoyético y sistema nervioso central (SNC). Asimismo, forman heterodímeros con el receptor estrogénico α unido al β. Tanto los machos como las hembras de ratón en los cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico α son infértiles, padecen osteoporosis y siguen creciendo puesto que sus epífisis no se cierran. Las hembras en las cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico β son infértiles, pero los machos con esta misma desactivación son fértiles aunque sus próstatas son hiperplásicas y tienen poca grasa. Existen isoformas de ambos receptores y, al igual que los receptores tiroideos, pueden unirse a diversos factores activadores y estimuladores. En algunas circunstancias, el receptor estrogénico β impide la transcripción del receptor estrogénico α. Por ende, sus acciones son complejas, múltiples y variadas.

La mayoría de los efectos de los estrógenos es de tipo genómica, esto es, por sus acciones sobre el núcleo; en cambio, otras son tan rápidas que es difícil creer que sean reguladas a través de la producción de mRNA. Tales efectos comprenden la influencia sobre la secreción neuronal en el encéfalo y, quizás, efectos por retroalimentación sobre la secreción de gonadotropinas. Cada vez hay más información que demuestra que estos efectos son regulados por receptores de la membrana celular, los cuales al parecer son similares desde el punto de vista estructural a los receptores nucleares y generan sus efectos a través de trayectos intracelulares de cinasas activadas por mitógenos. Los receptores de membrana también tienen acciones rápidas sobre progesterona, testosterona, glucocorticoides, aldosterona y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Estrógenos sintéticos y ambientales

El derivado etinil del estradiol es un estrógeno potente y, a diferencia de los estrógenos naturales, es relativamente activo cuando se ingiere porque es resistente al metabolismo hepático. La actividad de las hormonas naturales es reducida cuando se proporcionan por vía oral, puesto que el drenaje venoso porta del intestino, los transporta hasta el hígado, donde son inactivados antes de alcanzar la circulación general. Algunas sustancias no esteroides y unos cuantos compuestos encontrados en las plantas poseen actividad estrogénica. Los fitoestrógenos rara vez constituyen un problema en la alimentación del ser humano, pero sí tienen efectos indeseables en animales de granja. Las **dioxinas**, las cuales se encuentran en el ambiente y son producidas por gran variedad de procesos industriales, activan los elementos de la respuesta estrogénica en los genes. Sin embargo, se ha informado que poseen efectos tanto antiestrogénicos como estrogénicos y su participación, si es que tienen alguna, en la aparición de enfermedades en el ser humano sigue siendo un tema de desacuerdo y debate.

Los estrógenos naturales poseen efectos tanto indeseables como deseables (p. ej., conservan al hueso en la osteoporosis, pero pueden provocar cáncer uterino y mamario), por ello, se están buscando estrógenos "hechos a la medida" con efectos selectivos en el ser humano. Dos compuestos, el **tamoxifén** y el **raloxifén**, muestran características prometedoras a este respecto. Ninguno combate los síntomas de la menopausia, pero ambos tienen los efectos conservadores de hueso del estradiol. Además, el tamoxifén no estimula la glándula mamaria y el raloxifén no estimula ni a ésta ni al útero. La manera como los efectos de estos moduladores selectivos del receptor de estrógenos (**SERM**) se llevan a cabo, se debe a la complejidad de los receptores estrogénicos y, por tanto, a las diferencias en la manera en que los complejos receptor-fijador que forman, se unen con el DNA.

Propiedades químicas, biosíntesis y metabolismo de la progesterona

La progesterona es un esteroide C_{21} (fig. 25-29) secretado por el cuerpo lúteo, la placenta y, en menor cantidad, el folículo. Es un intermediario importante en la biosíntesis de los esteroides

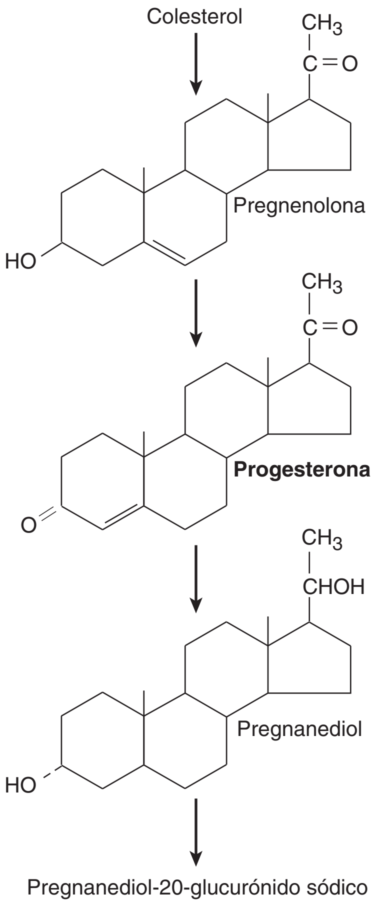


FIGURA 25-29 Biosíntesis de la progesterona y principal vía del metabolismo. También se forman otros metabolitos.

en todos los tejidos que secretan hormonas esteroides, y al parecer una pequeña cantidad penetra en la circulación desde los testículos y la corteza de las glándulas suprarrenales. Cerca de 2% de la progesterona circulante se encuentra libre (cuadro 25-5), mientras 80% se encuentra unida a la albúmina y 18% a la globulina fijadora de corticoesteroides. La progesterona tiene una vida media corta y se convierte en el hígado en pregnanediol, el cual se conjuga para formar ácido glucurónico y se excreta en la orina.

Secreción

En el varón, la concentración plasmática de progesterona es de 0.3 ng/ml (1 nmol/L); en la mujer, la concentración es 0.9 ng/ml (3 nmol/L) durante la fase folicular del ciclo menstrual (fig. 25-25). Esta diferencia se debe a la secreción de pequeñas cantidades de progesterona en las células de los folículos ováricos; las células de la teca proporcionan pregnenolona a las células de la granulosa, las cuales la convierten en progesterona. Al final de la fase folicular, la secreción de progesterona empieza a aumentar. Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo genera grandes cantidades de progesterona (cuadro 25-7), y la concentración de progesterona plasmática aumenta de modo considerable hasta alcanzar una concentración máxima de aproximadamente 18 ng/ml (60 nmol/L).

El efecto estimulante de la hormona luteinizante sobre la secreción de progesterona a través del cuerpo lúteo es consecutivo a la activación de la adenilil ciclasa y comprende un paso ulterior que depende de la síntesis de proteínas.

Acciones

Los principales órganos diana de la progesterona abarcan útero, glándulas mamarias y cerebro. La progesterona regula los cambios progestacionales en el endometrio y los cambios cíclicos en el cuello uterino y la vagina, descritos antes. En las células miometriales, su acción es antiestrogénica y reduce su potencial de excitación, su sensibilidad a la oxitocina y su actividad eléctrica espontánea, en tanto aumenta su potencial de membrana. Además, reduce el número de receptores estrogénicos en el endometrio e incrementa la transformación de estradiol 17β en estrógenos menos activos.

En la glándula mamaria, la progesterona estimula la formación de lóbulos y alvéolos. Induce la diferenciación de tejido ductal preparado por estrógenos y ayuda a la función secretora de la glándula mamaria durante la lactancia.

Sus efectos de retroalimentación son complejos y se ejercen tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Una dosis elevada de progesterona impide la secreción de hormona luteinizante y acentúa el efecto inhibidor de los estrógenos, lo cual previene la ovulación.

La progesterona es termógena y quizá regula la elevación de la temperatura basal del organismo en el momento de la ovulación; asimismo, estimula la respiración (cap. 35); en las mujeres, durante la fase lútea del ciclo menstrual, la PCO_2 alveolar es menor en comparación con la del varón. En el curso del embarazo, la PCO_2 desciende conforme aumenta la secreción de progesterona. Sin embargo, su importancia fisiológica se desconoce.

Las grandes dosis de progesterona generan natriuresis, tal vez al bloquear la acción de la aldosterona en el riñón. Esta hormona carece de efectos anabólicos importantes.

Mecanismo de acción

Los efectos de la progesterona, al igual que los de otros esteroides, se llevan a cabo por una actividad sobre el DNA para que inicie la síntesis de mRNA nuevo. El receptor de progesterona se une a una proteína de choque térmico en ausencia del esteroide, y el enlace con la progesterona libera la proteína de choque térmico, con lo cual expone el dominio fijador de DNA del receptor. El esteroide sintético **mifepristona** (**RU486**) se une al receptor pero no libera la proteína de choque de calor y bloquea el enlace de la progesterona. Para que el embarazo incipiente permanezca en su sitio, se necesita el efecto estimulante de la progesterona sobre el crecimiento endometrial y la inhibición de la contractilidad uterina, de manera que la mifepristona combinada con una prostaglandina se puede utilizar para provocar abortos electivos.

Hay dos isoformas del receptor de progesterona, PR_A y PR_B, las cuales son producidas por la transformación diferencial de un solo gen. El receptor de progesterona A es una variedad truncada, pero probablemente ambas isoformas controlan subgrupos singulares de la acción progestágena.

Las sustancias que estimulan la actividad de la progesterona, en ocasiones, se denominan **sustancias progestacionales**, **gestágenos** o **progestágenos**. Se utilizan combinados con estrógenos sintéticos como anticonceptivos orales.

Relaxina

La relaxina es una hormona polipeptídica generada en cuerpo lúteo, útero, placenta y glándulas mamarias en las mujeres y en la próstata en el varón. Durante el embarazo, relaja la sínfisis púbica y otras articulaciones pélvicas; asimismo, reblandece y dilata el cuello uterino. De esta manera, facilita el parto. También impide las contracciones uterinas y quizá participa en el crecimiento de las glándulas mamarias. En la mujer no embarazada, existe relaxina en el cuerpo lúteo y el endometrio durante la fase secretora del ciclo menstrual, más no durante la fase proliferativa. Su función en la mujer no grávida se desconoce. En el varón, se encuentra en el semen, donde tal vez ayuda a conservar la motilidad de los espermatozoides y en la penetración del espermatozoide al óvulo.

En la mayoría de las especies sólo hay un gen de relaxina, pero los seres humanos poseen dos genes en el cromosoma 9 que codifican dos polipéptidos distintos desde el punto de vista estructural, aunque ambos poseen actividad de relaxina. No obstante, sólo uno de estos genes se activa en el ovario y la próstata. En la figura 25-30, aparece la estructura del polipéptido producido en estos dos tejidos.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La hormona estimulante de los folículos hipofisaria es la encargada de la maduración temprana de los folículos ováricos, y tanto esta hormona como la luteinizante combinadas regulan la maduración final. El valor máximo en la secreción de hormona luteinizante (fig. 25-25) es el encargado de la ovulación y la formación inicial del cuerpo lúteo. A la mitad del ciclo, ocurre otro valor máximo (pico) más pequeño en la secreción de hormona estimulante de los folículos, cuya importancia se desconoce. La hormona luteinizante estimula la secreción de estrógenos y progesterona en el cuerpo lúteo.

Componentes hipotalámicos

El hipotálamo ocupa una posición clave en la regulación de la secreción de gonadotropinas. El hipotálamo lleva a cabo esta última por medio de la hormona liberadora de gonadotropina secretada en los vasos del sistema porta hipofisario. Tal hormona estimula la secreción de las hormonas estimulante de los folículos y luteinizante.

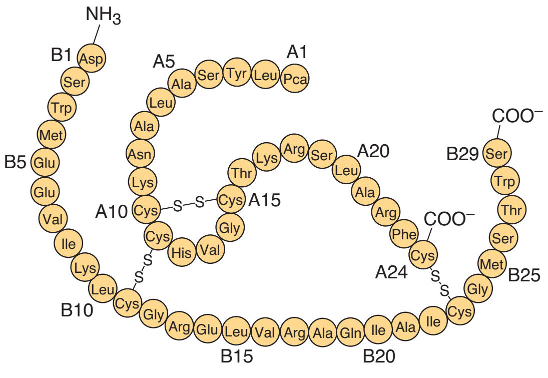


FIGURA 25-30 Estructura de la relaxina lútea y seminal del ser humano. Pca, ácido piroglutámico. (Modificada con autorización de Winslow JW et al: Human seminal relaxin is a product of the same gene as human luteal relaxin. Endocrinology 1992;130:2660. Derechos reservados © 1992, por The Endocrine Society.)

De modo normal, la hormona liberadora de gonadotropina se secreta en forma de salvas episódicas y éstas generan los valores máximos en la secreción de hormona luteinizante, los cuales ocurren cada hora. Éstos son indispensables para la secreción normal de gonadotropinas. Si se proporciona hormona liberadora de gonadotropina en forma de infusión continua, los receptores de dicha hormona en la hipófisis anterior se amortiguan y la secreción de hormona luteinizante desciende hasta cero. Sin embargo, cuando se administra hormona liberadora de gonadotropina de manera episódica a velocidad de una salva por hora, se estimula la secreción de hormona luteinizante. Esto se observa incluso cuando se ha obstaculizado la secreción endógena de hormona liberadora de gonadotropina por medio de una lesión del hipotálamo ventral.

Ahora se sabe que la secreción episódica de GnRH no sólo es un fenómeno general, sino que también las fluctuaciones en la frecuencia y amplitud de las salvas de hormona liberadora de gonadotropina son importantes para generar otros cambios hormonales encargados del ciclo menstrual. La frecuencia aumenta con los estrógenos y disminuye con la progesterona y la testosterona. Asimismo, la frecuencia se incrementa al final de la fase folicular del ciclo y culmina durante el valor máximo (pico) de hormona luteinizante. En el curso de la fase secretora, la frecuencia disminuye como resultado de la acción de la progesterona (fig. 25-31), pero cuando la secreción de estrógenos y progesterona disminuye al final del ciclo, la frecuencia aumenta de nuevo.

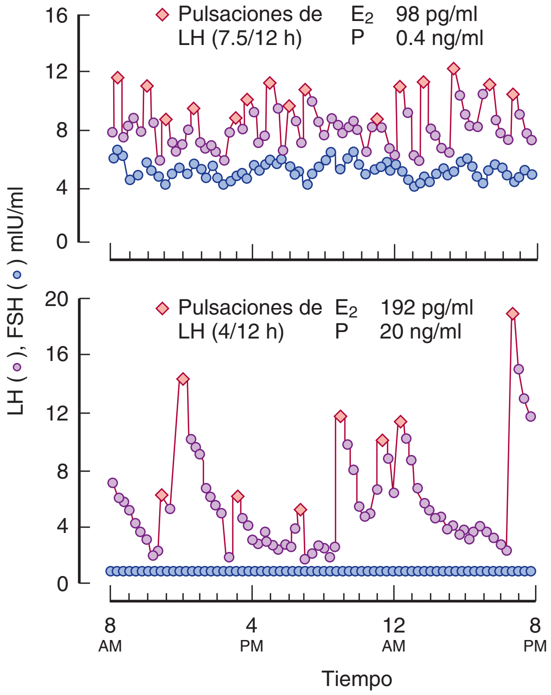


FIGURA 25-31 Secreción episódica de hormona luteinizante (LH) (s) y hormona estimulante de los folículos (HSF) (d) durante la fase folicular (arriba) y la fase lútea (abajo) del ciclo menstrual. Los números arriba de cada gráfica indican la cifra de pulsaciones de hormona luteinizante por 12 h y las concentraciones plasmáticas de estradiol (E_2) y progesterona (P) durante estas dos etapas del ciclo. (Con autorización de Marshall JC, Keich RO: Gonadotropin-releasing hormona: Role of pulsatil secretion in the regulation of reproduction. N Engl J Med 1986;315:459.)

Al momento del valor máximo de hormona luteinizante a la mitad del ciclo, la sensibilidad de los gonadotropos a la hormona liberadora de gonadotropina se eleva de modo considerable por su contacto con las salvas de esta hormona, con la frecuencia de ese momento. Esta autopreparación de la hormona liberadora de gonadotropina es importante para generar la mayor respuesta de hormona luteinizante.

Todavía no se conocen la naturaleza y la ubicación exacta del generador de salvas de hormona liberadora de gonadotropina. No obstante, se sabe de modo general que la noradrenalina y tal vez la adrenalina del hipotálamo aumenta la frecuencia de las salvas de dicha hormona. Los péptidos opiáceos, como las encefalinas y la endorfina β reducen la frecuencia de estas mismas salvas.

La amortiguación de los receptores hipofisarios y, como consecuencia, la reducción en la secreción de hormona luteinizante a causa de una concentración elevada y constante de hormona liberadora de gonadotropina, ha dado pie al uso de análogos de esta última de acción prolongada para inhibir la secreción de hormona luteinizante en la pubertad precoz y en el cáncer de próstata.

Efectos de la retroalimentación

En la figura 25-25, se muestran los cambios de la concentración plasmática de hormona luteinizante, hormona estimulante de los folículos, esteroides sexuales e inhibina durante el ciclo menstrual y, en la figura 25-32, se observan los esquemas de sus relaciones de retroalimentación. Durante la primera parte de la fase folicular, la inhibina B es baja y la hormona estimulante de los folículos es moderadamente alta, lo cual fomenta el crecimiento folicular. La secreción de hormona luteinizante es contenida por la retroalimentación negativa que ejerce la concentración plasmática ascendente de estrógenos. Entre 36 y 48 h antes de la ovulación, la retroalimentación estrogénica se vuelve positiva, lo cual inicia las salvas de secreción de hormona luteinizante (valor máximo de LH) que genera la ovulación. Esta última surge alrededor de 9 h después del valor máximo de la hormona luteinizante. La secreción de hormona estimulante de los folículos también alcanza su punto máximo, no obstante el pequeño incremento de la inhibina, quizá por el estímulo tan intenso de los gonadotropos a través de la hormona liberadora de gonadotropina. Durante la fase lútea, la secreción de las hormonas luteinizante y estimuladora de los folículos es reducida por la concentración elevada de estrógenos, progesterona e inhibina.

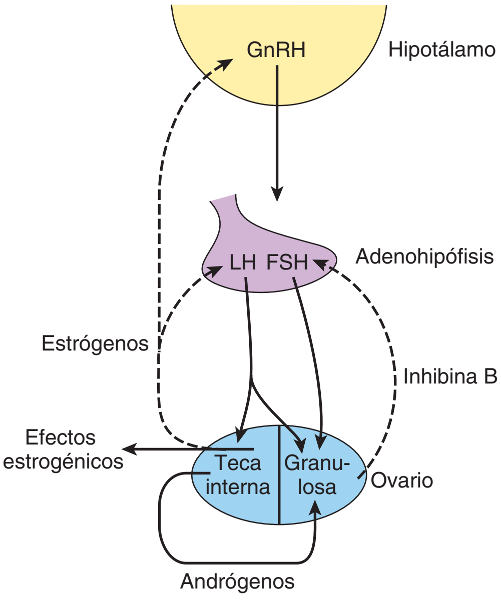


FIGURA 25-32 Regulación por retroalimentación de la función ovárica. Las células de la teca interna aportan andrógenos a las células de la granulosa y, además, las células de la teca producen estrógenos circulantes que inhiben la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH). La inhibina de las células de la granulosa impide la secreción de hormona estimulante de los folículos. La hormona luteinizante regula a las células de la teca, mientras las células de la granulosa son reguladas tanto por LH como por FSH. Las flechas punteadas indican los efectos inhibidores y, las flechas sólidas, los efectos estimulantes.

Es importante subrayar que la concentración moderada y constante de estrógenos circulantes ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de hormona luteinizante, mientras que durante el ciclo, la concentración elevada de estrógenos genera una retroalimentación positiva que estimula la secreción de LH. Se ha demostrado que en monos, los estrógenos deben permanecer altos durante un tiempo mínimo para generar una retroalimentación positiva. Cuando los estrógenos circulantes se incrementaron aproximadamente 300% durante 24 h, sólo se observó una retroalimentación negativa; pero cuando se incrementaron 300% durante 36 h o más, ocurrió un descenso breve en la secreción seguido por una salva en la secreción de hormona luteinizante que simuló el valor máximo a la mitad del ciclo. Cuando la concentración circulante de estrógenos era alta, se inhibió la retroalimentación positiva de los estrógenos. En primates, se ha observado que los efectos de retroalimentación tanto negativa como positiva de los estrógenos se presentan en la porción media basal del hipotálamo, pero se desconoce con precisión la manera en que la retroalimentación negativa cambia a retroalimentación positiva y, posteriormente, cómo se restablece durante la fase lútea.

Regulación del ciclo

El fenómeno clave para el ciclo menstrual es la regresión del cuerpo lúteo (**luteólisis**), la cual comienza entre tres y cuatro días antes de la menstruación. Al parecer la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es una luteolisina fisiológica, pero esta prostaglandina se activa únicamente cuando hay células endoteliales productoras de ET-1 (cap. 33). Por consiguiente, al parecer en algunas especies la luteólisis se debe a la acción combinada de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y ET-1. En algunos animales domésticos, la oxitocina secretada en el cuerpo lúteo tiene un efecto luteolítico local, tal vez al provocar la liberación de prostaglandinas. Una vez iniciada la luteólisis, la concentración de estrógenos y progesterona desciende y la secreción de las hormonas estimulante de los folículos y luteinizante aumenta. Se forma un nuevo grupo de folículos y, posteriormente, un solo folículo dominante madura como resultado de la acción de estas dos hormonas. Cerca de la mitad del ciclo, se incrementa la secreción estrogénica del folículo. Esta elevación aumenta la respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropina y desencadena una salva en la secreción de hormona luteinizante. Después de la ovulación resultante, se forma un cuerpo lúteo. La secreción de estrógenos desciende, pero la concentración de progesterona y estrógenos se eleva, al igual que la de inhibina B. Estas concentraciones elevadas impiden la secreción de las hormonas estimulante de los folículos y luteinizante por algún tiempo, pero se genera una nueva luteólisis y comienza otro ciclo.

Ovulación refleja

Las hembras de gato, conejo, mink y otros animales tienen un estro más prolongado, durante el cual ovulan únicamente después de copular. Esta **ovulación refleja** se debe a impulsos aferentes provenientes de genitales y ojos, oídos y nariz, los cuales convergen en la región ventral del hipotálamo, generando la liberación hipofisaria de hormona luteinizante que induce la ovulación. En otras especies, como ratas, monos y seres humanos, la ovulación es un fenómeno periódico y espontáneo, pero también participan algunos mecanismos nerviosos. En ratas, es posible retrasar la ovulación durante 24 h administrando pentobarbital u otros fármacos con actividad en el sistema nervioso central 12 h antes del momento en el que se espera la rotura del folículo.

Anticoncepción

En el cuadro 25-8, se enumeran los métodos utilizados con más frecuencia para evitar la concepción y sus índices de fracaso. Una vez que se ha producido la concepción, el aborto puede lograrse con antagonistas de la progesterona, como la mefipristona.

La implantación de cuerpos extraños en el útero genera cambios en la duración del ciclo sexual en varias especies de mamíferos. En el ser humano, estos cuerpos extraños no modifican el ciclo menstrual pero actúan como anticonceptivos eficaces. En diversos programas destinados a regular el crecimiento de la población, se ha recurrido a la colocación de artículos de metal o plástico dentro del útero (**dispositivos intrauterinos** [**DIU**]). Aunque aún no se conoce con precisión el mecanismo de acción de dichos dispositivos, en general al parecer evitan que el espermatozoide fertilice al óvulo. Los dispositivos intrauterinos que contienen cobre tienen un efecto espermaticida; aquellos que liberan lentamente progesterona o algún progestágeno sintético poseen el efecto adicional de engrosar el moco cervical para impedir la penetración de espermatozoides en el útero. El dispositivo intrauterino puede provocar una infección intrauterina, pero ésta por lo general ocurre durante el primer mes después de la inserción y en mujeres con mayor riesgo de padecer enfermedades de transmisión sexual.

Aquellas que reciben un tratamiento prolongado con dosis relativamente altas de estrógenos no ovulan, quizá por su concentración reducida de hormona estimulante de los folículos y salvas irregulares y múltiples de secreción de hormona luteinizante en lugar de un solo valor máximo a la mitad del ciclo. Las mujeres que reciben dosis similares de estrógenos combinados con un progestágeno, tampoco ovulan debido a la supresión de la secreción de ambas gonadotropinas. Además, el progestágeno aumenta el espesor del moco cervical, lo cual dificulta el desplazamiento de los espermatozoides y, además, interfiere con la implantación. Con fines anticonceptivos, a menudo se utiliza algún estrógeno activo por vía oral, como etinilestradiol, combinado con algún progestágeno sintético, como noretindrona. Estas píldoras se suministran durante 21 días, después de los cuales se suspenden durante cinco a siete días para permitir la menstruación y finalmente se reinician. Al igual que el etinilestradiol, la noretindrona posee un grupo etinil en la posición 17 del núcleo esteroideo, de manera que es resistente al metabolismo hepático y, por tanto, es eficaz por vía oral. Además de ser un progestágeno, éste es metabolizado parcialmente hasta formar etinilestradiol y, por esta razón, también posee actividad estrogénica. Las dosis tanto pequeñas como abundantes de estrógenos son efectivas (cuadro 25-8).

En algunas partes del mundo, cada vez se utilizan más los implantes con algún progestágeno, como levonorgestrel. Estos se introducen bajo la piel e impiden el embarazo hasta por cinco años. A menudo generan amenorrea, pero por lo demás son bastante eficaces y bien tolerados.

CUADRO 25-8 Eficacia relativa de los métodos anticonceptivos más utilizados

Método	Fracasos por 100 mujeres/año
Vasectomía	0.02
Oclusión tubaria y métodos similares	0.13
Anticonceptivos orales	
> 50 mg estrógenos y progestágeno	0.32
< 50 mg estrógenos y progestágeno	0.27
Sólo progestágeno	1.2
Dispositivo intrauterino	
Siete de cobre	1.5
Asa D	1.3
Diafragma	1.9
Condón	3.6
Coito interrumpido	6.7
Espermicida	11.9
Ritmo	15.5

Con autorización de De Vessey M, Lawless M, Yeates D: Efficacy of different contraceptive methods. Lancet 1982;1:841.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Trastornos menstruales

Algunas mujeres infértiles tienen **ciclos anovulatorios**; no ovulan pero sus periodos menstruales son más o menos regulares. Como ya se mencionó, durante los primeros dos años después de la menarquia y de nuevo antes de la menopausia, los ciclos suelen ser anovulatorios. La **amenorrea** es la ausencia de periodos menstruales. Cuando nunca se ha producido una hemorragia menstrual, el problema se denomina **amenorrea primaria**. Algunas mujeres con esta última tienen glándulas mamarias pequeñas y otros signos de hipomadurez sexual. La interrupción de los ciclos en una mujer con menstruaciones previamente normales se denomina **amenorrea secundaria**. La causa más frecuente de ésta es el embarazo, de manera que el dicho médico “la causa de la amenorrea secundaria es un embarazo hasta comprobar lo contrario” es muy cierta. Otras causas de amenorrea son los estímulos emocionales y los cambios en el ambiente, enfermedades hipotalámicas, trastornos hipofisarios, alteraciones ováricas primarias y diversas enfermedades generalizadas. La evidencia indica que en algunas mujeres con amenorrea hipotalámica, la frecuencia de salvas de hormona liberadora de gonadotropina disminuye como resultado de la actividad opiácea excesiva en el hipotálamo. Según los resultados alentadores de algunos estudios, la frecuencia de dichas salvas se ha incrementado al usar el antagonista de los opiáceos con actividad por vía oral naltrexona.

RECUADRO CLÍNICO 25-5

Trastornos genéticos que generan anomalías del aparato reproductor

Numerosas mutaciones de un solo gen originan alteraciones del aparato reproductor femenino. Algunos ejemplos son: 1) síndrome de Kallmann, el cual causa hipogonadismo hipogonadotrópico; 2) resistencia a la hormona liberadora de gonadotropina, la hormona estimulante de los folículos y la hormona luteinizante, la cual se debe a alteraciones en los receptores de dichas hormonas, respectivamente, y 3) deficiencia de aromatasa, que evita la formación de estrógenos. Estas alteraciones son producidas por mutaciones con pérdida de la función. Se conoce una mutación interesante con ganancia de función que genera **síndrome de McCune-Albright**, donde la proteína G heterotrimérica estimuladora α se activa desde el punto de vista constitutivo en algunas células mas no en otras (mosaicismo) por una mutación somática después de la primera división celular en el embrión. Este trastorno se acompaña de anomalías endocrinas múltiples, incluidas pubertad precoz y amenorrea con galactorrea.

Los términos **hipomenorrea** y **menorragia** se refieren al flujo menstrual escaso y demasiado abundante, respectivamente, durante los ciclos regulares. La **metrorragia** es la hemorragia uterina surgida entre las menstruaciones y la **oligomenorrea** es la frecuencia reducida de las menstruaciones. La **dismenorrea** es la menstruación dolorosa. Las mujeres jóvenes a menudo padecen cólicos menstruales intensos, los cuales suelen desaparecer después del primer embarazo. La mayoría de los síntomas de la dismenorrea se debe a la acumulación de prostaglandinas en el útero, y se ha observado alivio sintomático al usar inhibidores de prostaglandinas.

Algunas mujeres manifiestan otros síntomas, como irritabilidad, distensión abdominal, edema, menor habilidad para concentrarse, depresión, cefalea y estreñimiento durante los últimos siete a 10 días de su ciclo menstrual. Estos síntomas constituyen el **síndrome premenstrual** (**PMS**), el cual se ha atribuido a la retención de sal y agua. Sin embargo, es poco probable que ésta o alguna otra alteración hormonal ocurrida al final de la fase lútea sea la causa, puesto que la evolución y la gravedad de los síntomas no se modifican si la fase lútea se interrumpe antes y se estimula la menstruación al proporcionar mifepristona. El antidepresivo fluoxetina, el cual es un inhibidor de la captación de serotonina, y la benzodiazepina, alprazolam, producen alivio sintomático, al igual que los agonistas de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina a dosis que suprimen el eje hipófisis-ovario. Todavía no se sabe cómo encajan estas observaciones clínicas para producir una imagen de la fisiopatología del síndrome premenstrual (recuadro clínico 25-5).

EMBARAZO

Fertilización e implantación

En seres humanos, la **fertilización** del óvulo por el espermatozoide suele ocurrir en la porción ampular de la trompa uterina. La fertilización comprende: 1) quimiotaxis del espermatozoide hacia el óvulo por medio de sustancias que éste produce; 2) adherencia a la **zona pelúcida**, la cual es la estructura membranosa que rodea al óvulo; 3) penetración de la zona pelúcida y reacción acrosómica, y 4) adherencia de la cabeza espermática a la membrana celular del óvulo, con rotura del área de fusión y liberación del núcleo del espermatozoide hacia el citoplasma del óvulo (fig. 25-33). Durante el coito, se depositan millones de espermatozoides en la vagina. Finalmente, entre 50 y 100 espermatozoides llegan hasta el óvulo y muchos de ellos hacen contacto con la zona pelúcida. Los espermatozoides se adhieren a un receptor espermático en la zona y posteriormente se produce la **reacción acrosómica**, esto es, la separación del acrosoma, que es el organelo similar a un lisosoma ubicado en la cabeza del espermatozoide (fig. 25-14). Se liberan diversas enzimas, incluida la proteasa similar a la tripsina, **acrosina**. Esta última facilita la penetración del espermatozoide a través de la zona pelúcida, aunque no es indispensable. Cuando un espermatozoide llega a la membrana del óvulo, su fusión es controlada por la **fertilina**, proteína de la superficie de la cabeza espermática similar a las proteínas de la fusión viral que hace posible a algunos virus atacar a las células. La fusión es la señal que desencadena la embriogénesis; además, aquélla inicia una reducción del potencial de membrana del óvulo para impedir la polispermia, la cual es la fertilización del óvulo por varios espermatozoides. Después de este cambio transitorio del potencial, se produce una transformación estructural en la zona pelúcida que protege contra la polispermia durante un intervalo más prolongado.

El embrión, ahora llamado **blastocisto**, desciende a lo largo de la trompa uterina hasta llegar al útero. Este viaje tarda unos tres días, durante los cuales el blastocisto alcanza la fase de ocho o 16 células. Una vez en contacto con el endometrio, el blastocisto se rodea de una capa externa de **sincitiotrofoblasto**, el cual corresponde a un conglomerado multinucleado sin límites celulares evidentes, y de una capa interna de **citotrofoblasto**, formada por células individuales. El sincitiotrofoblasto erosiona el endometrio y el blastocisto ingresa al mismo (**implantación**). Por lo general, éste se implanta en la pared posterior del útero. A continuación, se forma una placenta y el trofoblasto permanece unido a ésta.

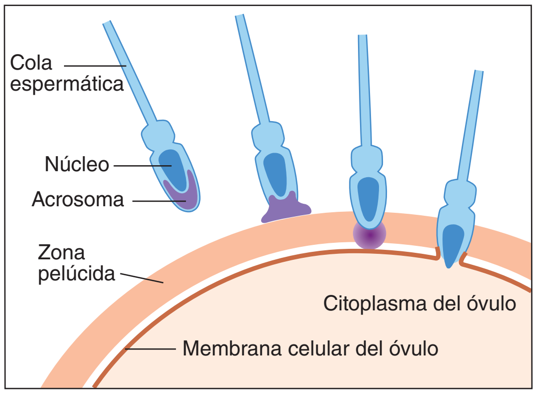


FIGURA 25-33 Acontecimientos secuenciales de la fertilización en los mamíferos. Los espermatozoides son atraídos hacia el óvulo, se unen a la zona pelúcida, liberan enzimas acrosómicas, penetran en la zona pelúcida y se fusionan con la membrana del óvulo, liberando el núcleo del espermatozoide en su citoplasma. La evidencia actual indica que la porción de la cabeza del espermatozoide que se fusiona con la membrana del óvulo es la parte lateral, no la punta. (Modificada de Vacquier VD: Evolution of gamete recognition proteins. Science 1999;281:1995.)

Rechazo fallido del "injerto fetal"

Es importante subrayar que el feto y la madre son individuos distintos desde el punto de vista genético, y el feto en realidad es un trasplante de tejido extraño en la madre. Sin embargo, este trasplante se tolera y no surge la reacción de rechazo que suele aparecer cuando se trasplantan otros tejidos extraños (cap. 3). No se conoce la manera como el "injerto fetal" es protegido. Sin embargo, una explicación posible es que el trofoblasto placentario, el cual separa a los tejidos maternos de los fetales, no expresa los genes polimórficos de las clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sino al ***HLA-G***, gen no polimórfico. De esta manera, no se forman anticuerpos contra las proteínas fetales. Además, existe un ligando Fas en la superficie placentaria, el cual se une a las células T, provocando su apoptosis (cap. 3).

Infertilidad

La infertilidad, problema clínico desconcertante, a menudo requiere una investigación extensa antes de poder encontrar la causa. En 30% de los casos, la anomalía se encuentra en el varón; en 45%, el problema se halla en la mujer; en 20%, la alteración se ubica en ambos miembros de la pareja y, en 5%, es imposible encontrar causa. La **fertilización *in vitro***, esto es, la extracción de un óvulo maduro para fertilizarlo con espermatozoides e implantar uno o más en el útero durante la fase de cuatro células, tiene alguna utilidad en estos casos. La probabilidad de generar un producto nacido vivo es de 5 a 10%.

Cambios endocrinos

En los mamíferos el cuerpo lúteo que se forma en el ovario durante la fertilización, no sufre regresión sino que crece como respuesta al estímulo de las hormonas gonadotrópicas secretadas en la placenta. La gonadotropina placentaria en el varón, se llama **gonadotropina coriónica humana** (**hCG**). El **cuerpo lúteo hipertrófico del embarazo** secreta estrógenos, progesterona y relaxina. La relaxina ayuda a conservar el embarazo al inhibir las contracciones miometriales. En la mayoría de las especies, la eliminación de los ovarios en cualquier momento de la gestación precipita un aborto. Sin embargo, en el ser humano, la placenta genera suficientes estrógenos y progesterona a partir de precursores tanto maternos como fetales, como para sustituir la función del cuerpo lúteo después de la sexta semana de embarazo. La ooforectomía, antes de la sexta semana, causa un aborto, pero posteriormente carece de efectos sobre el embarazo. La función del cuerpo lúteo empieza a disminuir ulterior a la octava semana del embarazo, pero persiste hasta el término. La secreción de gonadotropina coriónica humana desciende luego de una elevación acentuada inicial, pero la secreción de estrógenos y progesterona se incrementa hasta poco antes del parto (cuadro 25-9).

CUADRO 25-9 Concentración sanguínea de diversas hormonas en la mujer con un embarazo normal

Hormona	Concentración máxima aproximada	Momento de la secreción máxima
hCG	5 mg/ml	Primer trimestre
Relaxina	1 ng/ml	Primer trimestre
hCS	15 mg/ml	Término
Estradiol	16 ng/ml	Término
Estriol	14 ng/ml	Término
Progesterona	190 ng/ml	Término
Prolactina	200 ng/ml	Término

hCG, gonadotropina coriónica humana; hCS, somatotropina coriónica humana.

Gonadotropina coriónica humana

Esta hormona es una glucoproteína que contiene galactosa y hexosamina. Es producida por el sincitiotrofoblasto. Al igual que las hormonas hipofisarias que constan de glucoproteínas, está compuesta por una subunidad α y otra β. La gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) es idéntica a la subunidad α de la hormona luteinizante, la hormona estimulante de los folículos y hormona estimulante de tiroides. El peso molecular de la gonadotropina coriónica humana α es de 18 000 y el de la gonadotropina coriónica humana β (hCG-β) es de 28 000. La gonadotropina coriónica humana es básicamente luteinizante y luteotrópica y su actividad como hormona estimulante de los folículos es mínima. Se puede medir por medio de radioinmunoanálisis y detectar en sangre desde los seis días posteriores a la concepción. Su presencia en orina al principio del embarazo constituye la base de los diversos análisis que existen para diagnosticar gravidez y algunas veces se puede hallar en la orina desde los 14 días después de la concepción. Al parecer actúa sobre el mismo receptor que la hormona luteinizante. La gonadotropina coriónica humana no es absolutamente específica de embarazo. Diversos tumores del tubo digestivo y otras regiones secretan pequeñas cantidades, e incluso se le ha utilizado en algunos individuos como "marcador tumoral" ante la sospecha de un tumor. Al parecer también el hígado y el riñón fetales generan pequeñas cantidades de gonadotropina coriónica humana.

Somatotropina coriónica humana

El sincitiotrofoblasto secreta grandes cantidades de una hormona proteínica lactógena y ésta posee una pequeña actividad estimulante del crecimiento. Tal hormona ha sido llamada **hormona del crecimiento coriónico-prolactina** (**CGP**) y **lactógeno placentario humano** (**hPL**), pero hoy en día casi siempre se le conoce **somatotropina coriónica humana** (**hCS**). La estructura de ésta es muy similar a la de la hormona del crecimiento humana (fig. 24-3) y al parecer estas dos hormonas y la prolactina descienden de un progenitor común. La sangre materna contiene abundante somatotropina coriónica humana, pero muy poca llega al feto. Durante el embarazo, no aumenta la secreción hipofisaria materna de hormona del crecimiento y quizás en realidad disminuye gracias a la somatotropina coriónica humana. No obstante, esta última posee la mayoría de las acciones de la hormona del crecimiento y aparentemente funciona como "hormona del crecimiento materno del embarazo", al estimular la retención de nitrógeno, potasio y calcio, la lipólisis y la menor utilización de glucosa que se observan durante este estado. Estas últimas dos actividades desvían glucosa hacia el feto. La cantidad de somatotropina coriónica humana secretada es directamente proporcional al tamaño de la placenta, la cual normalmente pesa una sexta parte del peso del feto, y la presencia de una concentración reducida de somatotropina coriónica humana constituye un signo de insuficiencia placentaria.

Otras hormonas placentarias

Además de gonadotropina coriónica humana, somatotropina coriónica humana, progesterona y estrógenos, la placenta secreta otras hormonas. Tal vez los fragmentos placentarios humanos generan proopiomelanocortina (POMC). En cultivo, éstos descargan hormona liberadora de corticotropina (CRH), endorfina β, hormona estimulante de melanocitos α (MSH-α) y dinorfina A, las cuales al parecer son idénticas a sus contrapartes hipotalámicas. Además, secretan hormona liberadora de gonadotropina e inhibina y, debido a que la primera estimula y la segunda inhibe la secreción de gonadotropina coriónica humana, la hormona liberadora de gonadotropina y la inhibina locales actúan de manera paracrina al regular la secreción de gonadotropina coriónica humana. Las células del trofoblasto y las del amnios secretan leptina, y parte de esta hormona de la saciedad penetra a la circulación materna; asimismo, ingresa un poco al líquido amniótico. Su función durante el embarazo se desconoce. La placenta secreta, además, prolactina de varias formas.

Por último, la placenta también secreta las subunidades α de gonadotropina coriónica humana y, a lo largo del embarazo, se eleva la concentración plasmática de subunidades α libres. Estas subunidades α adquieren una composición de carbohidrato que les impide combinarse con las subunidades β, y su abundancia sugiere que tienen una función propia. A este respecto, es interesante señalar que la secreción de la prolactina producida por el endometrio también aumenta durante la gestación, y tal vez las subunidades α circulantes son las que estimulan la secreción endometrial de prolactina.

El citotrofoblasto del corion humano contiene prorrenina (cap. 39). El líquido amniótico también posee grandes cantidades de esta última, pero su función en esta ubicación se desconoce.

Unidad fetoplacentaria

El feto y la placenta actúan de manera recíproca en la formación de hormonas esteroides. La placenta sintetiza pregnenolona y progesterona a partir de colesterol. Parte de esta progesterona ingresa a la circulación fetal y proporciona el sustrato para la formación de cortisol y costicosterona en las glándulas suprarrenales fetales (fig. 25-34). Una parte de la pregnenolona entra en el feto y, con la pregnenolona sintetizada en el hígado fetal, constituye el sustrato para la formación de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y sulfato de 16-hidroxidehidroepiandrosterona (16-OHDHEAS) en la glándula suprarrenal fetal. En el hígado del feto, se lleva a cabo la 16-hidroxilación. Tanto el sulfato de dehidroepiandrosterona como el sulfato de 16-hidroxidehidroepiandrosterona son transportados de nuevo hacia la placenta, donde el primero forma estradiol y, el segundo, estriol. El principal estrógeno que se constituye es el estriol y, puesto que el 16-OHDHEAS fetal es el sustrato principal de los estrógenos, la excreción urinaria de estriol se puede utilizar como indicador del estado del feto.

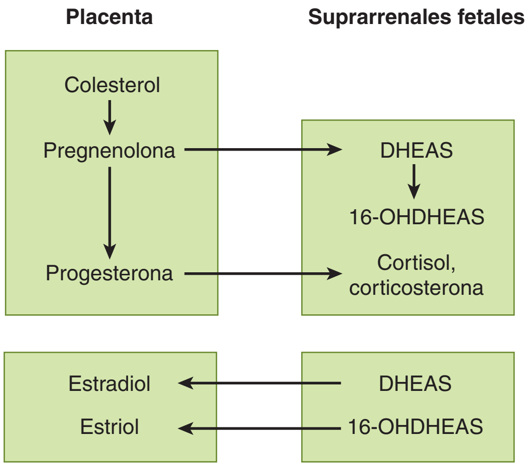


FIGURA 25-34 **Interacciones de la placenta y la corteza suprarenal fetal en la producción de esteroides.** DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; 16-OHDHEAS, 16-hidroxidehidroepiandrosterona.

Parto

La duración del embarazo en el ser humano es de aproximadamente 270 días a partir del momento de la fertilización (284 días desde el primer día del periodo menstrual previo a la concepción). La frecuencia de las contracciones uterinas irregulares aumenta en el curso del último mes del embarazo.

La diferencia entre el cuerpo y el cuello del útero, se torna evidente al momento del parto. El cuello uterino, el cual es duro en ausencia de gestación y durante ella hasta poco antes del parto, se reblandece y dilata, mientras el cuerpo uterino se contrae y expulsa al feto. Aún se desconocen muchos de los mecanismos que estimulan el comienzo del trabajo de parto. Un factor es el aumento de los estrógenos circulantes producido por mayor cantidad de dehidroepiandrosterona circulante, la cual eleva el potencial de excitación del útero, así como el número de conexiones comunicantes entre las células miometriales y provoca la generación de más prostaglandinas, las cuales a su vez originan las contracciones uterinas. En el ser humano, aumenta la secreción de hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo fetal; a esto, se agrega la mayor producción placentaria de esta misma hormona. Así, se incrementa la concentración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) circulante en el feto, y el aumento resultante en el cortisol acelera la maduración del sistema respiratorio. Por consiguiente, de cierta manera, el feto elige este momento para nacer, al elevarse la secreción de hormona liberadora de corticotropina.

Durante el embarazo, el número de receptores de oxitocina en el miometrio y la decidua (la cual constituye el endometrio del embarazo) se multiplica más de 100 veces y alcanza su punto máximo al principio del trabajo de parto. Los estrógenos incrementan el número de receptores de oxitocina, y la distensión uterina al final de la gestación también aumenta su formación. Al principio del trabajo de parto, la concentración de oxitocina en el plasma materno no se eleva más allá de la cifra previa de 25 pg/ml. Probablemente el incremento considerable de receptores de oxitocina provoca la reacción del útero a una concentración plasmática normal de oxitocina. Sin embargo, por lo menos en la rata, la cantidad de mRNA de oxitocina en el útero se eleva, alcanzando su punto máximo al término; esto sugiere la posible participación de la oxitocina local en el proceso.

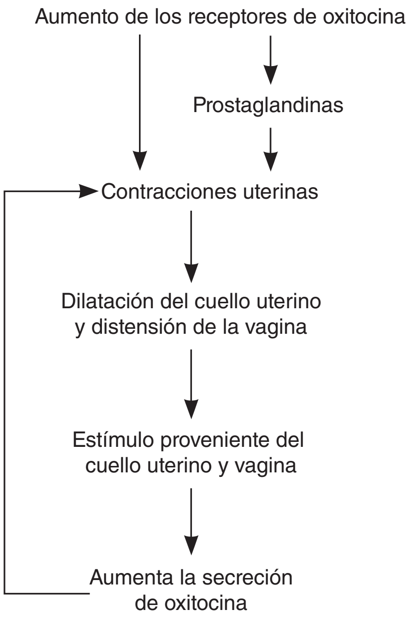

Aumento de los receptores de oxitocina
Prostaglandinas
Contracciones uterinas
Dilatación del cuello uterino y distensión de la vagina
Estímulo proveniente del cuello uterino y vagina
Aumenta la secreción de oxitocina

FIGURA 25-35 **Participación de la oxitocina en el parto.**

El trabajo de parto prematuro constituye un problema, puesto que los lactantes prematuros tienen un índice de mortalidad alto y a menudo necesitan una atención intensiva y costosa. La hidroxiprogesterona 17α intramuscular reduce de modo considerable la frecuencia del trabajo de parto prematuro. El mecanismo de este efecto es incierto, pero tal vez el esteroide proporciona una concentración estable de progesterona circulante. La progesterona relaja al músculo liso uterino, inhibe la acción de la oxitocina sobre el músculo y reduce la formación de conexiones comunicantes entre las fibras musculares. Todas estas acciones inhiben el inicio del trabajo de parto.

Una vez comenzado este último, las contracciones uterinas dilatan el cuello uterino y esta dilatación a su vez estimula señales a los nervios aferentes que incrementan la secreción de oxitocina (fig. 25-35). La concentración de oxitocina plasmática se eleva, con lo cual hace posible la acción de mayor cantidad de esta hormona sobre el útero. Así, se establece un mecanismo de retroalimentación positiva que ayuda al parto y termina con la expulsión de los productos de la concepción. La oxitocina aumenta las contracciones uterinas de dos maneras: 1) actúa directamente sobre las células del músculo uterino liso para que se contraigan, y 2) estimula la formación de prostaglandinas en la decidua. Estas últimas propician las contracciones inducidas por la oxitocina.

Durante el trabajo de parto, los reflejos medulares y las contracciones voluntarias de los músculos abdominales ("pujo") también ayudan en el parto. Sin embargo, puede haber parto sin pujar y sin incremento reflejo en la secreción hipofisaria de oxitocina puesto que las mujeres parapléjicas tienen trabajo de parto y parto.

LACTANCIA

Crecimiento mamario

Se requieren numerosas hormonas para el desarrollo mamario completo. En general, los estrógenos regulan la proliferación de los conductos mamarios y, la progesterona, el desarrollo de los lóbulos. En ratas, se requiere prolactina para el crecimiento de las glándulas durante la pubertad, pero no se sabe si dicha hormona es necesaria en la mujer. Durante el embarazo, la concentración de prolactina se eleva de manera uniforme hasta el término, al igual que la cifra de estrógenos y progesterona, lo cual tiene como resultado un crecimiento lobuloalveolar completo.

Secreción y excreción de leche

En el cuadro 25-10, se muestra la composición de la leche humana y la leche de vaca. En los roedores tratados con estrógenos y progesterona, las inyecciones de prolactina provocan la formación de gotas de leche y su secreción hacia los conductos. La oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales que revisten las paredes de los conductos, lo cual causa expulsión de la leche a través del pezón.

CUADRO 25-10 **Composición del calostro y la leche***

Componente	Calostro humano	Leche humana	Leche de vaca
Agua, g	…	88	88
Lactosa, g	5.3	6.8	5.0
Proteína, g	2.7	1.2	3.3
Relación caseína:lactoalbúmina	…	1:2	3:1
Grasa, g	2.9	3.8	3.7
Ácido linoleico	…	8.3% de grasa	1.6% de grasa
Sodio, mg	92	15	58
Potasio, mg	55	55	138
Cloro, mg	117	43	103
Calcio, mg	31	33	125
Magnesio, mg	4	4	12
Fósforo, mg	14	15	100
Hierro, mg	0.09[2]	0.15[a]	0.10[a]
Vitamina A, μg	89	53	34
Vitamina D, μg	…	0.03[a]	0.06[a]
Tiamina, μg	15	16	42
Riboflavina, μg	30	43	157
Ácido nicotínico, μg	75	172	85
Ácido ascórbico, mg	4.4[a]	4.3[a]	1.6[a]

[*] Peso por 100 ml.

[a] Fuente deficiente.

Con autorización de Findlay ALR: Lactation. Res Reprod (Nov)1974;6(6).

Inicio de la lactancia después del parto

Las glándulas mamarias crecen durante el embarazo como respuesta a la alta concentración circulante de estrógenos, progesterona, prolactina y, quizá, gonadotropina coriónica humana. Se secreta leche hacia los conductos desde el quinto mes, pero esta cantidad es muy pequeña si se compara con el valor máximo de secreción de leche posterior al parto. La mayoría de los animales secreta leche desde la primera hora después del parto, pero en las mujeres tarda en "bajar la leche" entre uno y tres días.

Luego de la expulsión de la placenta durante el parto, la concentración de estrógenos y progesterona circulantes desciende de forma repentina. Esta reducción súbita de los estrógenos circulantes estimula la lactancia. La prolactina y los estrógenos son sinérgicos para el crecimiento mamario, pero estos últimos antagonizan el efecto generador de leche de la prolactina en la glándula mamaria. De hecho, en mujeres que no desean alimentar a sus hijos al pecho materno, es factible proporcionar estrógenos para suspender la lactancia.

La succión no sólo despierta la liberación refleja de oxitocina y la eyección de leche, sino también mantiene y aumenta la secreción de leche puesto que estimula la secreción de prolactina.

Efecto de la lactancia sobre los ciclos menstruales

Las mujeres que no amamantan suelen tener su primer periodo menstrual seis semanas después del parto. Sin embargo, las mujeres con una lactancia regular tienen amenorrea durante 25 a 30 semanas. La alimentación al pecho materno estimula la producción de prolactina y la evidencia sugiere que esta última inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, bloquea la acción de esta hormona sobre la hipófisis y antagoniza el efecto de las gonadotropinas sobre los ovarios. La ovulación se bloquea y los ovarios se encuentran inactivos, de manera que los estrógenos y la progesterona descienden de modo considerable. Como consecuencia, sólo 5 a 10% de las mujeres se embaraza durante la lactancia y desde hace mucho tiempo se sabe que la lactancia es un método importante, aunque parcialmente eficaz, para el control de la natalidad. De hecho, sólo 50% de los ciclos en los primeros seis meses después de reanudada la menstruación, es ovulatorio (recuadro clínico 25-6).

Ginecomastia

El crecimiento de las glándulas mamarias en el varón se denomina **ginecomastia**. Esta alteración puede ser unilateral, pero por lo general es bilateral; es bastante frecuente y se observa en cerca de 75% de los recién nacidos por el paso transplacentario de estrógenos maternos. Asimismo, se han hallado casos leves y transitorios en 70% de los niños sanos durante la pubertad y en muchos varones mayores de 50 años de edad. Este trastorno acompaña a la resistencia androgénica; asimismo constituye una complicación del tratamiento con estrógenos y se observa en pacientes con tumores secretores de estrógenos. Se detecta en gran variedad de trastornos al parecer sin relación alguna, como los estados eunucoides, por hipetiroidismo y en cirrosis hepática. En ocasiones, la causa es la digital, al parecer ya que los glucósidos cardiacos son débilmente estrogénicos. Esta alteración también es causada por muchos otros fármacos. Se le ha observado en prisioneros de guerra desnutridos, pero sólo cuando son liberados y bien alimentados. Una característica común en muchos o quizá en todos los casos de ginecomastia, es la relación plasmática elevada entre estrógenos y andrógenos por incremento de los estrógenos circulantes o la reducción de los andrógenos.

RECUADRO CLÍNICO 25-6

Síndrome de Chiari-Frommel

Una enfermedad interesante, si bien infrecuente, es la persistencia de la producción de leche (galactorrea) y la amenorrea en mujeres que no amamantan después del parto. Esta alteración se denomina **síndrome de Chiari-Frommel** y, en ocasiones, se acompaña de atrofia genital; su causa es la secreción persistente de prolactina sin la secreción suficiente de hormona estimulante de los folículos y hormona luteinizante para la maduración de folículos nuevos y ovulación. En las mujeres no embarazadas con tumores hipofisarios cromófobos y mujeres sujetas a la sección del tallo hipofisario durante el tratamiento anticanceroso, se observa un patrón similar de galactorrea y amenorrea con prolactina circulante elevada.

HORMONAS Y CÁNCER

Cerca de 35% de los carcinomas de glándula mamaria en mujeres en edad reproductiva **depende de los estrógenos**; su crecimiento se debe a la presencia de estrógenos en la circulación. Los tumores no se curan al reducir la secreción de estrógenos, pero los síntomas disminuyen de manera notable y el tumor presenta regresión durante meses o años antes de recurrir. Las mujeres con tumores dependientes de estrógenos a menudo manifiestan una remisión cuando se realiza una ooforectomía. También se logra la remisión, al inhibir la acción estrogénica con **tamoxifén** y al impedir la formación de estrógenos con los fármacos que inhiben la **aromatasa** (fig. 25-26), los cuales son más eficaces.

Algunos carcinomas de la próstata se encuentran sujetos a los **andrógenos** y sufren regresión temporal después de una orquiectomía o cuando el paciente recibe tratamiento con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina a dosis suficientes para amortiguar a los receptores de esta hormona en los gonadotropos y reducir la secreción de hormona luteinizante.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias entre varones y mujeres dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y de un par de estructuras endocrinas (las gónadas); los testículos en los varones y los ovarios en las mujeres.
- Las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (gametogénesis) y la secreción de hormonas sexuales. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos, principalmente testosterona, pero también producen pequeñas cantidades de estrógenos. Los ovarios liberan grandes cifras de estrógenos y reducidas concentraciones de andrógenos.
- Las espermatogonias crecen hasta formar espermatozoides maduros que comienzan en los túbulos seminíferos un periodo llamado espermatogénesis. Éste es un proceso de varios pasos que comprende

la maduración de las espermatogonias hasta formar espermatocitos primarios, los cuales presentan división meiótica con generación de espermatocitos secundarios haploides, los cuales a su vez se subdividen para producir espermátides. Cada división celular a partir de la espermatogonia hasta formar una espermátide es incompleta y las células siguen conectadas a través de puentes citoplásmicos. Finalmente, las espermátides maduran hasta constituir espermatozoides maduros móviles y la espermatogénesis concluye; esta última parte de la maduración se denomina espermiogénesis.

- La testosterona es la principal hormona del testículo. Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig. La secreción de testosterona en dichas células es regulada por la hormona luteinizante a razón de 4 a 9 mg diarios en varones adultos. La mayor parte de la testosterona se une a la albúmina o la globulina fijadora de esteroides gonadales en el plasma. La testosterona tiene una función importante en el desarrollo y conservación de las características sexuales masculinas secundarias, así como en otras situaciones.
- Los ovarios secretan progesterona, esteroide con funciones especiales para preparar al útero para el embarazo. Durante éste, los ovarios secretan relaxina, la cual facilita el parto. En ambos géneros, las gónadas generan otros polipéptidos, como la inhibina B, un polipéptido que impide la secreción de hormona estimulante de los folículos.
- En las mujeres hay un periodo denominado perimenopausia, el cual antecede a la menopausia y puede durar hasta 10 años; durante ese tiempo, los ciclos menstruales se vuelven irregulares y la concentración de inhibinas desciende.
- Durante la menopausia, los ovarios ya no secretan progesterona y sólo se produce una pequeña cantidad de estradiol 17β y estrógenos por aromatización de la androstenediona en los tejidos periféricos.
- Los estrógenos naturales son **estradiol 17β**, **estrona** y **estriol**. Éstos son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19) que convierte la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona. Esta última reacción también ocurre en grasa, hígado, músculo y cerebro.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En una mujer joven con concentración plasmática elevada de triyodotironina (T_3), cortisol y actividad de la renina, presión arterial ligeramente alta y ausencia de signos o síntomas de tirotoxicosis o síndrome de Cushing, la explicación más probable es que:
   A) ha recibido hormona estimulante de tiroides y hormona adrenocorticotrópica
   B) ha recibido triyodotironina y cortisol
   C) se encuentra en el tercer trimestre del embarazo
   D) tiene un tumor adrenocortical
   E) ha sido objeto de estrés por un largo periodo
2. El desarrollo completo y la función de los túbulos seminíferos requiere
   A) somatostatina
   B) hormona luteinizante
   C) oxitocina
   D) hormona estimulante de los folículos
   E) andrógenos y hormona estimulante de los folículos
3. En seres humanos, la fertilización por lo general ocurre en
   A) vagina
   B) cuello uterino
   C) cavidad uterina
   D) trompas uterinas
   E) cavidad abdominal
4. En varones humanos, la testosterona se produce principalmente en
   A) células de Leydig
   B) células de Sertoli
   C) túbulos seminíferos
   D) epidídimo
   E) conductos deferentes
5. Los equipos caseros para valorar el periodo fértil de una mujer dependen de la detección de una hormona en la orina, que es:
   A) la hormona estimulante de los folículos
   B) la progesterona
   C) el estradiol
   D) la gonadotropina coriónica humana
   E) la hormona luteinizante
6. ¿Cuál de los siguientes *no* es un esteroide?
   A) hidroxiprogesterona 17α
   B) estrona
   C) relaxina
   D) pregnenolona
   E) etiocolanolona
7. ¿Cuál de los siguientes probablemente desencadena el comienzo del trabajo de parto?
   A) la hormona adrenocorticotrópica en el feto
   B) la hormona adrenocorticotrópica en la madre
   C) las prostaglandinas
   D) la oxitocina
   E) la renina placentaria

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Bole-Feysot C et al: Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways, and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocrinol Rev 1998;19:225.

Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exper Biol Med 1997;215:209.

Matthews J, Gustafson J-A: Estrogen signaling: A subtle balance between ERα and ERβ. Mol Interv 2003;3:281.

McLaughlin DT, Donahoe PR: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004;350:367.

Naz RK (editor): *Endocrine Disruptors.* CRC Press, 1998.

Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG: The control of labor. N Engl J Med 1999;341:660.

Primakoff P, Nyles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm–egg interaction. Science 2002;296:2183.

Simpson ER, et al: Aromatose—A brief overview. Annu Rev Physiol 2002;64:93.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 4th ed. Saunders, 1999.

Características generales de la función y la regulación del sistema digestivo

CAPÍTULO 26

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia funcional del sistema digestivo y en concreto sus funciones en la asimilación y la excreción de nutrimentos, lo mismo que en la inmunidad.
- Describir la estructura del tubo digestivo, las glándulas que drenan hacia el mismo y su subdivisión en segmentos funcionales.
- Enumerar las principales secreciones digestivas, sus componentes y los estímulos que regulan su producción.
- Describir el equilibrio del agua en el tubo digestivo y explicar de qué manera se ajusta el grado de fluidez luminal para permitir la digestión y la absorción.
- Identificar las principales hormonas, otros péptidos y los neurotransmisores decisivos del sistema digestivo.
- Describir las características especiales del sistema nervioso entérico y la circulación esplácnica.

INTRODUCCIÓN

El tubo digestivo es un conducto continuo que se prolonga desde la boca hasta el ano. Su principal función es hacer las veces de una puerta de entrada, por donde los nutrimentos y el agua pueden absorberse hacia el organismo. Al cumplir con esta función, la comida es mezclada con diversas secreciones originadas tanto en el propio tubo digestivo como en órganos que desembocan en el mismo, como páncreas, vesícula biliar y glándulas salivales. Asimismo, el intestino realiza diversos tipos de motilidad que sirven para mezclar la comida con las secreciones digestivas y desplazarla a todo lo largo del tubo digestivo. Por último, son expulsados del cuerpo los residuos de los alimentos que no pueden absorberse, junto con restos celulares y productos terminales liposolubles del metabolismo que son excretados en la bilis en vez de hacerlo en la orina. Todas estas funciones están reguladas, así como la ingestión de alimentos. Por consiguiente, el sistema digestivo ha desarrollado gran número de mecanismos reguladores con acción local y que coordinan la función del intestino, así como de los órganos que drenan sus secreciones hacia el mismo, a través de largas distancias.

La luz del tubo digestivo tiene una contigüidad funcional con el exterior del organismo. El intestino también cuenta con un área de superficie muy sustancial, la cual es importante para su función de absorción. Por último, el intestino es un órgano extraordinario por cuanto es colonizado, casi desde el nacimiento, por grandes cantidades de bacterias comensales (sobre todo en colon o intestino grueso). Esta relación es mutuamente beneficiosa por cuanto las bacterias llevan a cabo varias funciones metabólicas que no pueden lograrse con las enzimas de los mamíferos y también proporcionan algún grado de protección contra infecciones subsiguientes por microorganismos patógenos que podrían causar enfermedad. No obstante, la presencia constante de bacterias y otros estímulos, al igual que la extensa área de superficie que debe defenderse contra sustancias potencialmente nocivas, sin duda contribuye al hecho de que el intestino tiene un sistema inmunitario local muy bien desarrollado, el cual comprende efectores inmunitarios tanto innatos como adaptativos (cap. 3). De hecho, hay más linfocitos en la pared del intestino en comparación con los que circulan en la sangre.

CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES

Las partes del tubo digestivo a donde llega la comida o sus residuos son, en orden, boca, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon, recto y ano. En toda la longitud del intestino, las estructuras glandulares descargan secreciones en la luz, sobre todo en el estómago y la boca. En el proceso de la digestión, también son importantes las secreciones del páncreas y el sistema biliar hepático. Asimismo, el tubo digestivo se divide funcionalmente en segmentos que restringen el flujo del contenido intestinal para optimizar la digestión y la obstrucción. Estos esfínteres comprenden los esfínteres esofágico superior e inferior, el píloro que retrasa el vaciamiento del estómago, la válvula ileocecal que retiene el contenido colónico (incluido gran número de bacterias) en el intestino grueso, así como los esfínteres anales interno y externo. Una vez alcanzado el control de esfínteres, esta habilidad permite retrasar la eliminación de los desechos hasta un momento socialmente oportuno.

El intestino consta de capas funcionales (fig. 26-1). Inmediatamente adyacente a los nutrimentos en el lumen, se encuentra una sola capa de células epiteliales cilíndricas, la cual conforma la barrera que los nutrimentos deben atravesar para entrar en el organismo. Por debajo del epitelio, existe una capa de tejido conjuntivo laxo que se conoce como la lámina propia, misma que a su vez está rodeada por capas concéntricas de músculo liso, de orientación circunferencial y luego longitudinal con respecto al eje del intestino (capas musculares circular y longitudinal, respectivamente). El intestino tiene, además, una rica dotación de vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y vasos linfáticos, los cuales son importantes en su función.

El epitelio del intestino también se especializa más en una forma que maximiza el área de superficie disponible para la absorción de nutrimentos. En todo el intestino delgado, hay pliegues de prolongaciones digitiformes llamadas vellosidades (fig. 26-2). Entre éstas se encuentran las invaginaciones conocidas como criptas. Las células precursoras que dan origen tanto a las células epiteliales de la cripta como de la vellosidad residen hacia la base de las criptas e intervienen en la renovación completa del epitelio cada varios días. De hecho, el epitelio del tubo digestivo es uno de los tejidos del cuerpo que se divide con más rapidez. Las células hija experimentan divisiones celulares en las criptas y luego se desplazan hacia fuera, rumbo a las vellosidades, donde con el tiempo se desprenden y se pierden en las heces. Las células epiteliales de la vellosidad también son notables por las microvellosidades extensas que caracterizan sus membranas apicales. Estas microvellosidades están dotadas de un glucocáliz denso (el borde "en cepillo") que proba-

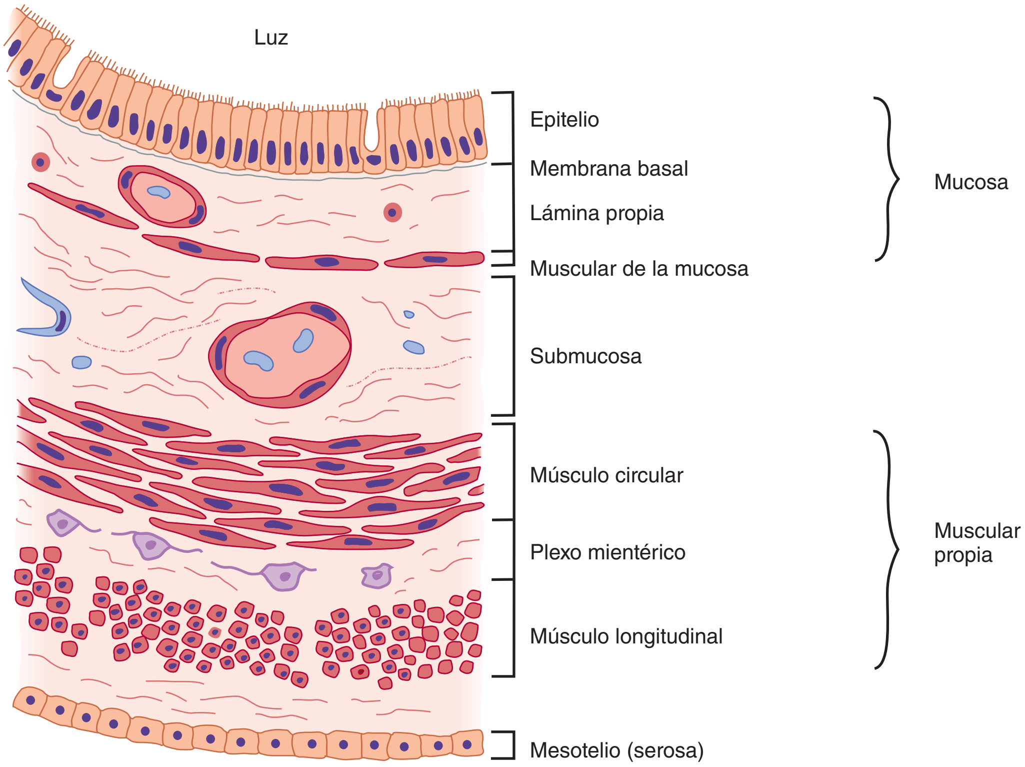


FIGURA 26-1 **Organización de la pared intestinal en capas funcionales.** (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

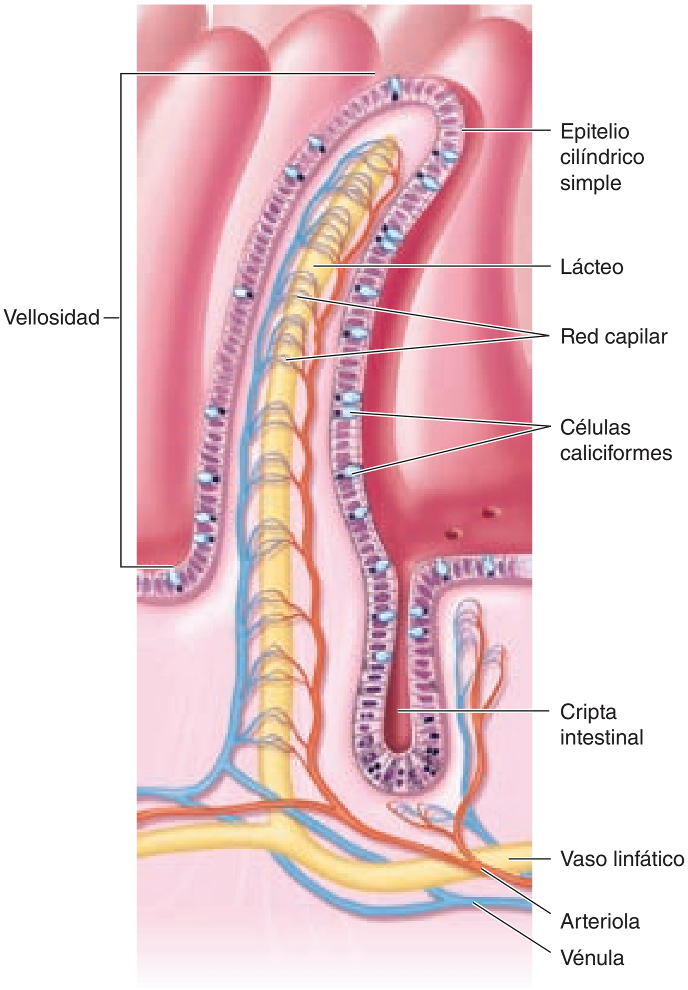


FIGURA 26-2 La estructura de las vellosidades intestinales y las criptas. (Con autorización de Fox SI: *Human Physiology.* 10th ed. McGraw-Hill, 2008.)

blemente protege a las células en cierta medida de los efectos de las enzimas digestivas. De hecho, algunas enzimas digestivas también son parte del borde "en cepillo", al constituir proteínas ligadas a la membrana. Estas "hidrolasas del borde en cepillo" realizan los pasos finales de la digestión de nutrimentos específicos.

SECRECIONES GASTROINTESTINALES

SECRECIÓN SALIVAL

La primera secreción con la cual tienen contacto los alimentos ingeridos es la saliva; ésta es producida por tres pares de glándulas salivales que drenan sus secreciones hacia la cavidad bucal. Ella contiene diversos componentes orgánicos, los cuales inician la digestión (sobre todo del almidón, mediado por la amilasa) y protegen la cavidad bucal de bacterias (como la inmunoglobulina A y la lisozima). La saliva sirve para lubricar el bolo alimenticio (facilitado por las mucinas); además es hipotónica, en comparación con el plasma, así como alcalina; esta última característica es importante para neutralizar cualquier secreción gástrica que refluye hacia el esófago.

Las glándulas salivales constan de porciones terminales ciegas (ácinos); éstas generan la secreción primaria que contiene los componentes orgánicos disueltos en un líquido, el cual básicamente tiene una composición idéntica a la del plasma. Las glándulas salivales son de hecho muy activas cuando reciben una estimulación máxima, al secretar su propio peso en saliva cada minuto. Para lograr esto, se hallan ricamente dotadas de vasos sanguíneos circundantes, los cuales se dilatan cuando se inicia la secreción salival. Después se modifica la composición de la saliva, conforme fluye desde los ácinos hacia fuera a los conductos que finalmente confluyen y la liberan en la cavidad bucal. Se extraen iones sodio (Na^+) y aniones de cloro (Cl^-), y se añaden iones potasio (K^+) y bicarbonato. Dado que los conductos son relativamente impermeables al agua, la pérdida de cloruro de sodio (NaCl) vuelve hipotónica la saliva, sobre todo a bajas intensidades de secreción. A medida que aumenta la tasa de secreción, se dispone de menos tiempo para la extracción de cloruro de sodio y aumenta la tonicidad de la saliva, pero siempre permanece un poco hipotónica con respecto al plasma. En general, los tres pares de glándulas salivales que drenan hacia la cavidad bucal abastecen de 1 000 a 1 500 ml de saliva por día.

La secreción salival es controlada casi de manera exclusiva por influencias neurales, y la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo desempeña el papel más destacado (fig. 26-3). Los impulsos simpáticos modifican levemente la composición de la saliva (sobre todo al incrementar el contenido proteináceo), pero tienen poca influencia en el volumen. La secreción es desencadenada por reflejos, los cuales son estimulados por el acto físico de la masticación, pero en realidad aquélla es iniciada incluso antes que la comida sea llevada a la boca, como resultado de impulsos centrales activados por imaginar la comida, verla u olerla. De hecho, la secreción salival puede ser fácilmente condicionada, como en los experimentos clásicos de Pavlov, en los cuales se condicionó a los perros para salivar en respuesta a una campana al relacionar este estímulo con un alimento. La secreción salival también es desencadenada por la náusea, pero se inhibe al temer durante el sueño.

La saliva realiza diversas funciones importantes: facilita la deglución, mantiene húmeda la boca, sirve de solvente para las moléculas que estimulan las papilas gustativas, ayuda a la rapidez al facilitar los movimientos de los labios y la lengua, y conserva la boca y los dientes limpios. La saliva también posee alguna acción antibacteriana, y los pacientes con salivación deficiente (**xerostomía**) manifiestan caries dental con una frecuencia mayor en comparación con la normal. Los amortiguadores presentes en aquélla ayudan a preservar el pH oral en 7.0, aproximadamente. También auxilian en la neutralización del ácido gástrico y alivian la pirosis cuando hay reflujo del jugo gástrico hacia el esófago.

SECRECIÓN GÁSTRICA

El alimento es almacenado en el estómago, mezclado con ácido, moco y pepsina; aquél se libera a una velocidad controlada y constante hacia el duodeno (recuadro clínico 26-1).

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En la figura 26-4, se muestra la anatomía macroscópica del estómago. La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas. En el cardias y la región pilórica, las glándulas secretan moco. En el cuerpo del estómago, incluido el fondo, las glándu-

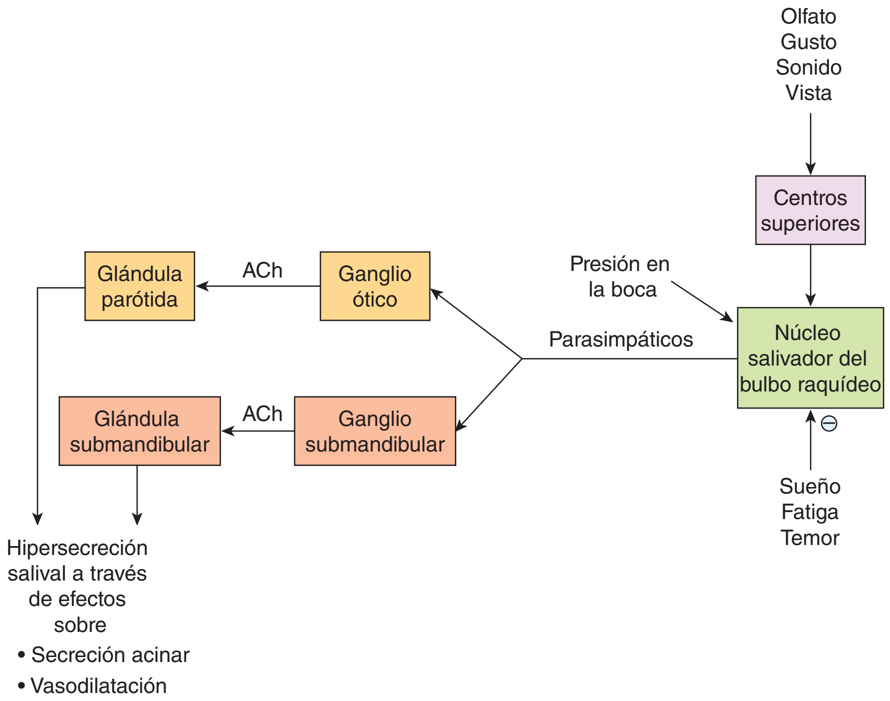


FIGURA 26-3 **Regulación de la secreción salival por el sistema nervioso parasimpático.** ACh, acetilcolina. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

las contienen **células parietales** (**oxínticas**), las cuales secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco, así como **células principales** (**zimógenas, pépticas**), que secretan pepsinógenos (fig. 26-5). Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células presentes en los cuellos de las glándulas. Algunas de tales glándulas desembocan en una cámara común (**fosa gástrica**), la cual a su vez hace lo mismo en la superficie de la mucosa. Las células mucosas secretan moco junto con HCO_3^- en la superficie del epitelio entre las glándulas.

El estómago tiene abundante riego sanguíneo y linfático. La inervación parasimpática se deriva de los nervios vagos y, la simpática, del plexo celiaco.

ORIGEN Y REGULACIÓN DE LAS SECRECIONES GÁSTRICAS

El estómago añade un volumen importante de jugos digestivos a la comida. Al igual que la secreción salival, el estómago de hecho se prepara para recibir la comida antes de ingerirla realmente, durante la llamada fase cefálica, la cual puede estar influida por las preferencias alimentarias. En seguida, aparece una fase gástrica de la secreción; ella es cuantitativamente la más importante y, por último, hay una fase intestinal, una vez que el alimento ha salido del estómago. Cada fase es regulada de modo esencial por factores locales y distantes desencadenantes.

Las secreciones gástricas (cuadro 26-1) se originan en las glándulas presentes en la pared del estómago; éstas drenan hacia su luz y también en las células de la superficie que secretan principalmente moco y bicarbonato para proteger al estómago e impedir que se digiera a sí mismo, lo mismo que sustancias conocidas como péptidos "en trébol", los cuales estabilizan la capa de moco y bicarbonato. Las secreciones glandulares del estómago son diferentes en diversas regiones del órgano. Las secreciones más características se derivan de las glándulas del fondo o del cuerpo del estómago. Éstas contienen dos tipos de células distintivas; en ellas se originan las secreciones gástricas: las células parietales, que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco y, las células principales, las cuales producen pepsinógenos y lipasa gástrica (fig. 26-5). El ácido secretado por las células parietales sirve para esterilizar la comida y también para comenzar la hidrólisis de macromoléculas alimentarias. El factor intrínseco es importante en la absorción subsiguiente de vitamina B_{12}, o cobalamina (fig. 26-6). El pepsinógeno es el precursor de la pepsina, la cual inicia la digestión de proteínas. Asimismo, la lipasa comienza la digestión de los lípidos de los alimentos.

Se conocen tres estímulos principales para la secreción gástrica; cada uno de ellos desempeña una función específica en hacer concordar la tasa de secreción con las necesidades fisiológicas (fig. 26-7). La gastrina es una hormona liberada por las células G del antro gástrico tanto en respuesta a un neurotransmisor específico secretado por las terminaciones nerviosas entéricas, conocido como péptido liberador de gastrina (GRP, o bombesina), como en respuesta a la presencia de oligopéptidos en la luz gástrica. Luego, la gastrina es transportada a través de la circulación sanguínea hasta las glándulas del fondo gástrico, donde se une a los receptores no sólo en las células parietales (y posiblemente las principales) para la secreción activa, sino también en las células semejantes a las células enterocromafines (ECL), las cuales se hallan en la glándula y liberan histamina, la cual también activa la secreción de la célula parietal al unirse a los receptores de histamina H_2. Por último, las células parietales y las principales también pueden ser estimuladas por la acetilcolina, la cual es liberada por las terminaciones nerviosas entéricas en el fondo gástrico.

Durante la fase cefálica de la secreción gástrica, la secreción es activada de modo predominante por los impulsos vagales que se originan en la región encefálica conocida como el complejo vagal dorsal, el cual coordina los impulsos provenientes de los

RECUADRO CLÍNICO 26-1

Úlcera péptica

En el ser humano, las úlceras gástrica y duodenal se relacionan principalmente con una destrucción de la barrera que normalmente impide la irritación y la autodigestión de la mucosa por las secreciones gástricas. La infección por la bacteria *Helicobacter pylori,* destruye esta barrera, lo mismo que el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que inhiben la producción de prostaglandinas y, como consecuencia, reducen la secreción de moco y HCO_3^-. Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la artritis. Una causa adicional de la ulceración es la excesiva y prolongada secreción de ácido. Un ejemplo de esto son las úlceras que se presentan en el **síndrome de Zollinger-Ellison**. Este síndrome se observa en pacientes con gastrinomas. Estos tumores pueden presentarse en el estómago y el duodeno, pero la mayoría de ellos se forma en el páncreas. La gastrina produce hipersecreción prolongada de ácido y se presentan úlceras graves. En las úlceras gástricas y duodenales, quizá se facilite la cicatrización mediante la inhibición de la secreción de ácido con fármacos, como la cimetidina, la cual bloquea los receptores de la histamina H_2 presentes en las células parietales, o bien, el omeprazol y fármacos afines, que inhiben la bomba H^+-K^+ ATPasa. Es posible erradicar *H. pylori* con antibióticos, y se tratan las úlceras provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos mediante la suspensión del uso de estos medicamentos o, cuando esto no es recomendable, por medio del tratamiento con el agonista de las prostaglandinas, misoprostol. Los gastrinomas a veces pueden resecarse quirúrgicamente.

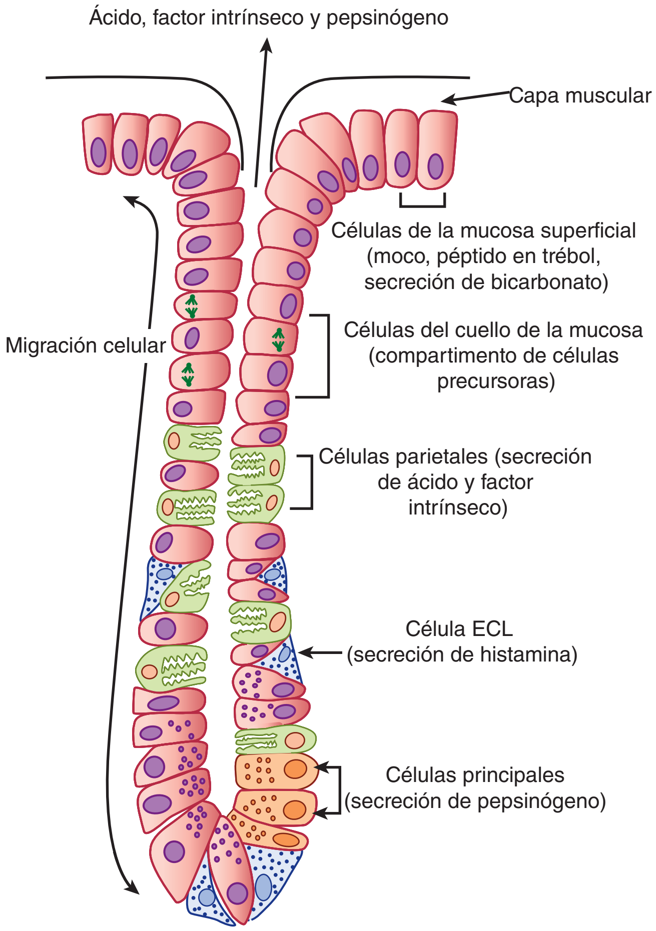

Ácido, factor intrínseco y pepsinógeno
Capa muscular
Células de la mucosa superficial (moco, péptido en trébol, secreción de bicarbonato)
Migración celular
Células del cuello de la mucosa (compartimento de células precursoras)
Células parietales (secreción de ácido y factor intrínseco)
Célula ECL (secreción de histamina)
Células principales (secreción de pepsinógeno)

FIGURA 26-5 Estructura de la glándula gástrica del fondo y el cuerpo del estómago. Estas glándulas productoras de ácido y de pepsinógeno se designan como glándulas "oxínticas" en algunas fuentes. ECL, células semejantes a las células enterocromafines. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

centros superiores. Los impulsos vagales eferentes hacia el estómago liberan luego péptido liberador de gastrina y acetilcolina, iniciando con ello la función secretora.

Sin embargo, antes que la comida entre en el estómago, hay algunos factores adicionales desencadenantes y, por tanto, es limitada la cantidad de secreción. Por otra parte, una vez ingerido el alimento, los componentes de la misma estimulan la liberación sustancial de gastrina, y la presencia física de la comida también distiende el estómago y activa los receptores de la distensión, lo cual provoca un reflejo "vagovagal", así como uno local que intensifica más la secreción. La presencia de comida amortigua la acidez gástrica, lo cual, por lo demás, serviría de señal inhibidora de la retroalimentación para interrumpir la secreción consecutiva a la liberación de somatostatina, hormona inhibidora tanto de las células G como de las células semejantes a las células enterocromafines, y de la secreción por las propias células parietales

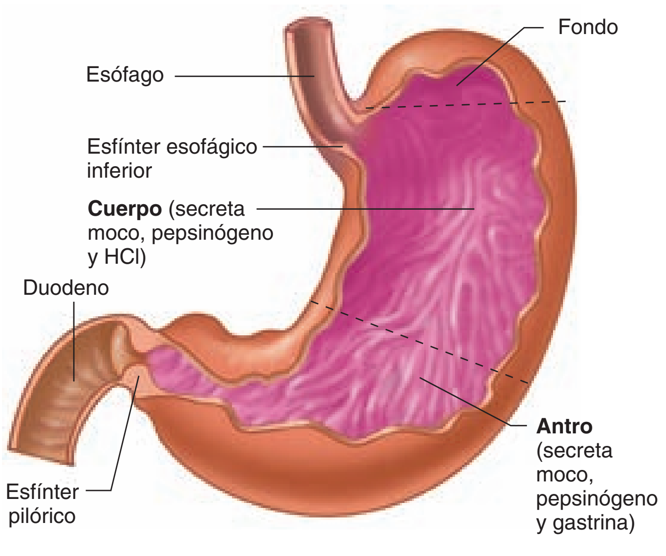

Fondo
Esófago
Esfínter esofágico inferior
Cuerpo (secreta moco, pepsinógeno y HCl)
Duodeno
Antro (secreta moco, pepsinógeno y gastrina)
Esfínter pilórico

FIGURA 26-4 Anatomía del estómago. Se enumeran entre paréntesis las principales secreciones del cuerpo y el antro del estómago. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

CUADRO 26-1 Contenido del jugo gástrico normal (estado de ayuno)

Cationes: Na^+, K^+, Mg^{2+}, H^+ (pH de aproximadamente 1.0)
Aniones: Cl^-, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-}
Pepsinas
Lipasa
Moco
Factor intrínseco

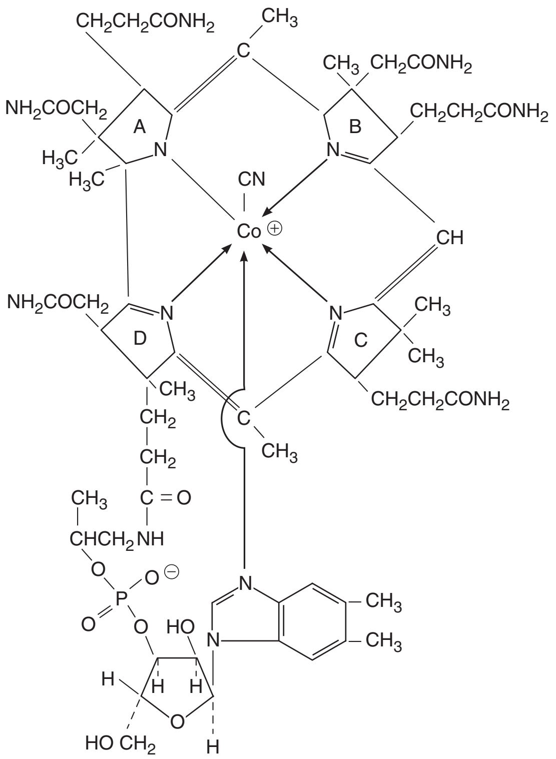


FIGURA 26-6 **Cianocobalamina (vitamina B_{12}).**

(fig. 26-7). Esto quizá constituye un mecanismo decisivo por el cual se termina la secreción gástrica después que el alimento se desplaza desde el estómago hasta el intestino delgado.

Las células parietales gástricas tienen un alto grado de especialización en su tarea singular de secretar ácido concentrado (fig. 26-8). Las células están llenas de mitocondrias que suministran energía para impulsar la H,K-ATPasa apical, o bomba de protones, la cual desplaza los hidrogeniones fuera de la célula parietal, en contra de un gradiente de concentración de más de 1 millón de veces. En reposo, las bombas de protones están secuestradas dentro de la célula parietal en una serie de compartimentos de membrana, los cuales se conocen como tubulovesículas. Por otra parte, cuando la célula parietal comienza a secretar, estas vesículas se fusionan con las invaginaciones de la membrana apical, conocidas como canalículos, con amplificación sustancial del área de la membrana apical y con posicionamiento de las bombas de protones para comenzar la secreción de ácido (fig. 26-9). La membrana apical contiene conductos de potasio, los cuales suministran los iones potasio que se intercambian con hidrogeniones, así como los conductos de cloro que proporcionan el counterion para la secreción de HCl (fig. 26-10). La generación de protones también se acompaña de la liberación de cantidades equivalentes de iones de bicarbonato hacia la circulación sanguínea que, como se verá, serán utilizados más tarde para neutralizar la acidez gástrica una vez efectuada su función (fig. 26-10).

Cada uno de los tres agonistas de la célula parietal (gastrina, histamina y acetilcolina) se une a receptores diferentes en la membrana basolateral (fig. 26-9). La gastrina y la acetilcolina favorecen la secreción al elevar las concentraciones citosólicas de calcio libre, en tanto la histamina aumenta el 3´,5´-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. El efecto neto de estos segundos mensajeros son el transporte y los cambios morfológicos ya descritos. Sin embargo, es importante tener presente que las dos vías diferentes para la activación son sinérgicas y tienen un efecto más que aditivo sobre las tasas de secreción, cuando están presentes de manera simultánea histamina más gastrina, o acetilcolina, o las tres. La importancia fisiológica de este sinergismo es la posibilidad de estimular altas tasas de secreción con cambios relativamente pequeños en la disponibilidad de cada uno de los estímulos. El sinergismo tiene importancia terapéutica en virtud de que la secreción puede inhibirse de manera notable mediante el bloqueo de la acción de sólo uno de los factores desencadenantes (más a menudo el de la histamina, a través de los antagonistas de H_2, los cuales son fármacos ampliamente utilizados para tratar los efectos adversos de la secreción gástrica excesiva, como lo es el reflujo).

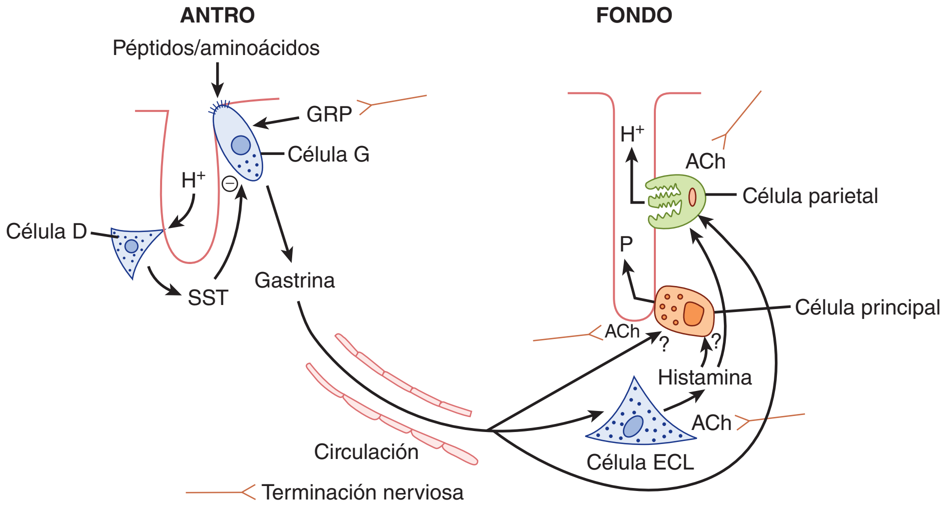


FIGURA 26-7 **Regulación de la secreción de ácido gástrico y pepsina por mediadores solubles e impulsos neurales.** La gastrina es liberada por las células G en el antro y es transportada a través de la circulación para influir en la actividad de las células semejantes a las células enterocromafines (ECL) y las parietales. No se han dilucidado bien los agonistas específicos de la célula principal. La liberación de gastrina es regulada negativamente por la actividad luminal a través de la liberación de la somatostatina (SST) por las células D antrales. GRP, péptido liberador de gastrina; ACh, acetilcolina; ECL, semejantes a las células enterocromafines. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

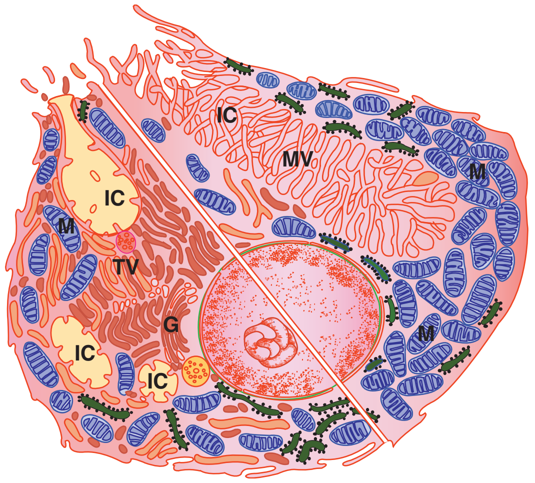


FIGURA 26-8 Esquema compuesto de una célula parietal que muestra el estado en reposo (abajo a la izquierda) y el estado activo (arriba a la derecha). La célula en reposo tiene canalículos intracelulares (IC), que desembocan en la membrana apical de la célula, y muchas estructuras tubulovesiculares (TV), en el citoplasma. Cuando la célula es activada, las estructuras tubulovesiculares se fusionan con la membrana celular, y las microvellosidades (MV) se prolongan hacia los canalículos, de manera que aumenta de modo considerable el área de la membrana celular que entra en contacto con la luz gástrica. M, mitocondria; G, aparato de Golgi. (Adaptada de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas,* 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

La secreción gástrica añade unos 2.5 L/día al contenido intestinal. Sin embargo, pese a su volumen sustancial y control delicado, las secreciones gástricas son indispensables para la digestión y la absorción completa de una comida, con la excepción de la absorción de cobalamina. Esto ilustra una faceta importante de la fisiología digestiva, el hecho de que la capacidad de digestión y absorción notablemente superan las necesidades normales. Por otra parte, si se reduce por largo tiempo la secreción gástrica, los individuos pueden manifestar mayor susceptibilidad a las infecciones adquiridas por la vía oral.

SECRECIÓN PANCREÁTICA

El jugo pancreático contiene enzimas, las cuales son de primordial importancia en la digestión (cuadro 26-2). Su secreción es controlada en parte por un mecanismo reflejo y, parcialmente, por las hormonas digestivas secretina y colecistocinina (CCK).

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La porción del páncreas que secreta jugo pancreático es una glándula alveolar compuesta parecida a las glándulas salivales. Los gránulos que contienen las enzimas digestivas (**gránulos de zimógeno**) se forman en la célula y son descargados por exocitosis (cap. 2) de los vértices de la célula hacia las luces de los conductos pancreáticos (fig. 26-11). Las raicillas de los conductos pequeños coalescen en un solo conducto (conducto pancreático de Wirsung), el cual suele unirse al colédoco para formar la ampolla de Vater (fig. 26-12). La ampolla desemboca en la papila duodenal y su orificio es envuelto por el esfínter de Oddi. Algunos individuos tienen un conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini), el cual entra en una porción más proximal del duodeno.

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

Éste es alcalino (cuadro 26-3) y posee un elevado contenido de HCO_3^- (aproximadamente 113 meq/L en comparación con 24 meq/L en el plasma). Cada día se secretan alrededor de 1 500 ml de jugo pancreático. Los jugos biliares e intestinales también son neutrales o alcalinos y estas tres secreciones neutralizan el ácido gástrico, con lo cual se incrementa el pH del contenido duodenal de 6.0 a 7.0. Para el tiempo en que el quimo llega al yeyuno, su pH es casi neutral, pero en escasas ocasiones el contenido intestinal es alcalino.

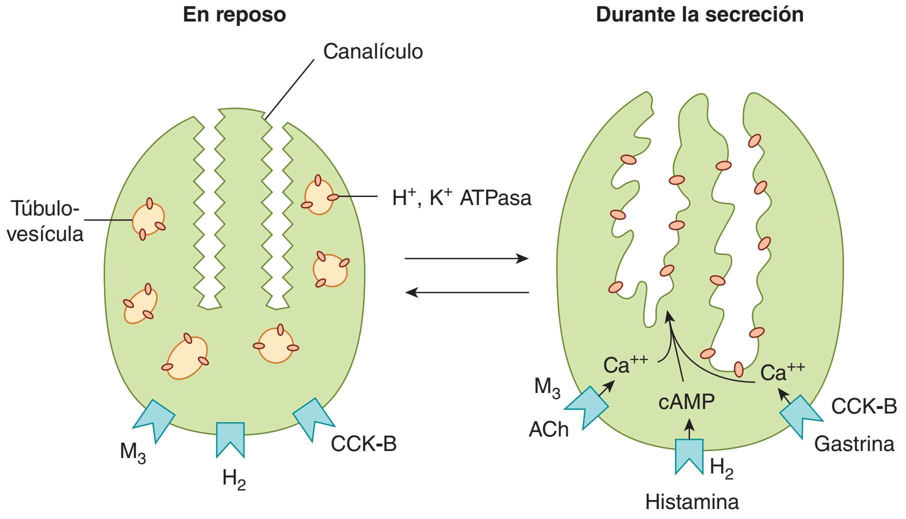


FIGURA 26-9 Receptores de la célula parietal y representación esquemática de los cambios morfológicos ilustrados en la figura 26-7. La amplificación del área de superficie apical se acompaña de una mayor densidad de moléculas de H^+, K^+-ATPasa en este lugar. Obsérvese que la acetilcolina (ACh) y la gastrina señalizan a través del calcio, en tanto la histamina señaliza a través del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). CCK-B, colecistocinina B; (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology.* Mc-Graw-Hill, 2006.)

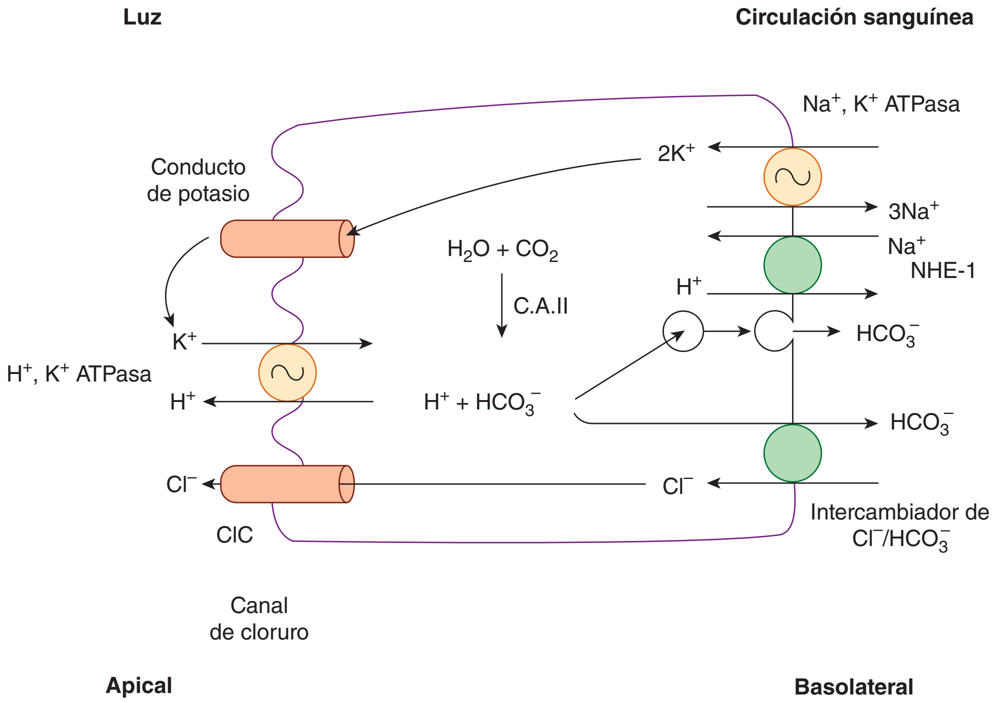


FIGURA 26-10 **Proteínas de transporte de iones de las células parietales.** Los protones son generados en el citoplasma por la acción de la amilasa carbónica II (C.A. II). Los iones de bicarbonato son exportados desde el polo basolateral de la célula mediante fusión de las vesículas o a través de un intercambiador de cloruro-bicarbonato. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology,* McGraw-Hill, 2006.)

Es evidente el peligro potencial de la liberación de una pequeña cantidad de tripsina hacia el páncreas; la reacción en cadena resultante produciría enzimas activas que podrían digerir dicho órgano. Por tanto, no sorprende que el páncreas normalmente contenga un inhibidor de la tripsina.

Otra enzima activada por la tripsina es la fosfolipasa A_2. Esta enzima desdobla un ácido graso de la fosfatidilcolina, formando así lisofosfatidilcolina. Ésta lesiona las membranas celulares. Se ha propuesto una hipótesis, en la cual en la **pancreatitis aguda**, una enfermedad grave y a veces letal, la fosfolipasa A_2 es activada en los conductos pancreáticos, con la formación de lisofosfatidilcolina a partir de fosfatidilcolina que es un componente normal de la bilis. Esto produce la destrucción del tejido pancreático y la necrosis del tejido adiposo circundante.

En situaciones normales, pequeñas cantidades de enzimas digestivas pancreáticas se filtran hacia la circulación, pero en la pancreatitis aguda, se elevan de modo notable las concentraciones de enzimas digestivas en la circulación sanguínea. Por tanto, la valoración de la concentración plasmática de amilasa o de lipasa es útil para el diagnóstico de la enfermedad.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE JUGO PANCREÁTICO

La secreción del jugo pancreático está sujeta sobre todo a control hormonal. La secretina actúa sobre los conductos pancreáticos y produce una secreción copiosa de un jugo pancreático muy alcalino, el cual es rico en HCO_3^- y deficiente en enzimas. El efecto en las células de los conductos se debe a un incremento en el cAMP intracelular. La secretina también estimula la secreción de bilis. La colecistocinina actúa sobre las células acinares y causa la liberación de gránulos de zimógeno y la producción de jugo pancreático rico en enzimas, pero con volumen reducido. Su efecto es mediado por la fosfolipasa C (cap. 2).

En la figura 26-13, se muestra la respuesta a la secretina intravenosa. Obsérvese que conforme aumenta el volumen de secreción pancreática, desciende su concentración de cloro y se incrementa su concentración de HCO_3^-. Aunque este último es secretado en los conductos pequeños, se resorbe en los conductos grandes en intercambio por cloro (fig. 26-14). La magnitud del intercambio es inversamente proporcional a la tasa de flujo.

Al igual que la colecistocinina, la acetilcolina actúa sobre las células acinares a través de la fosfolipasa C y produce la descarga de gránulos de zimógeno, en tanto la estimulación de los vagos genera secreción de una pequeña cantidad de jugo pancreático rico en enzimas. Se dispone de pruebas indicativas de una secreción refleja condicionada, mediada por fibras vagales, para la secreción de jugo pancreático en respuesta a la vista o el olfato del alimento.

SECRECIÓN BILIAR

Una secreción adicional importante para la función digestiva, la bilis, se origina en el hígado. Los ácidos biliares que contiene son importantes para digerir y absorber los lípidos. Además, la bilis sirve de líquido excretor decisivo, mediante el cual el organismo elimina los productos terminales liposolubles del metabolismo, así como los xenobióticos liposolubles. La bilis es la única vía por la cual el organismo puede deshacerse del colesterol (sea en su forma natural o tras su conversión en ácidos biliares). En este capítulo y en el siguiente, se describe la función de la bilis como líquido digestivo. En el capítulo 29, se presenta un análisis más general de las funciones transportadoras y metabólicas del hígado.

CUADRO 26-2 Principales enzimas digestivas*

Origen	Enzima	Activador	Sustrato	Función catalítica o productos
Glándulas salivales	Amilasa α salival	Cl^-	Almidón	Hidroliza los enlaces 1:4α, producción de dextrinas α límite, maltotriosa y maltosa
Glándulas linguales	Lipasa lingual		Triglicéridos	Ácidos grasos más 1,2-diacilgliceroles
Estómago	Pepsinas (pepsinógenos)	HCl	Proteínas y polipéptidos	Desdoblan enlaces peptídicos adyacentes a los aminoácidos aromáticos
	Lipasa gástrica		Triglicéridos	Ácidos grasos y glicerol
Páncreas exocrino	Tripsina (tripsinógeno)	Enteropeptidasa	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxil de los aminoácidos básicos (arginina o lisina)
	Quimotripsinas (quimotripsinógenos)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxil de aminoácidos aromáticos
	Elastasa (proelastasa)	Tripsina	Elastinas, algunas otras proteínas	Desdobla enlaces en el lado carboxil de aminoácidos alifáticos
	Carboxipeptidasa A (procarboxipeptidasa A)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxil-terminal que tienen cadenas laterales alifáticas aromáticas o ramificadas
	Carboxipeptidasa B (procarboxipeptidasa B)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxil-terminal que tienen cadenas laterales básicas
	Colipasa (procolipasa)	Tripsina	Gotitas de grasa	Facilita la exposición del sitio activo de la pancreatolipasa
	Lipasa pancreática	. . .	Triglicéridos	Monoglicéridos y ácidos grasos
	Lipasa de ácidos y sales biliares		Ésteres de colesteril	Colesterol
	Éster de colesterol hidrolasa	. . .	Ésteres de colesteril	Colesterol
	Amilasa α pancreática	Cl^-	Almidón	Igual que la amilasa α salival
	Ribonucleasa	. . .	RNA	Nucleótidos
	Desoxirribonucleasa	. . .	DNA	Nucleótidos
	Fosfolipasa A_2 (profosfolipasa A_2)	Tripsina	Fosfolípidos	Ácidos grasos y lisofosfolípidos
Mucosa intestinal	Enteropeptidasa	. . .	Tripsinógeno	Tripsina
	Aminopeptidasas	. . .	Polipéptidos	Desdoblan aminoácidos aminoterminales de péptidos
	Carboxipeptidasas	. . .	Polipéptidos	Desdobla aminoácido carboxil-terminal de péptido
	Endopeptidasas	. . .	Polipéptidos	Desdobla entre residuos en la porción media de péptidos
	Dipeptidasas	. . .	Dipéptidos	Dos aminoácidos
	Maltasa	. . .	Maltosa, maltotriosa, dextrinas α	Glucosa
	Lactasa	. . .	Lactosa	Galactosa y glucosa
	Sacarasa[a]	. . .	Sacarosa; también maltotriosa y maltosa	Fructosa y glucosa
	Dextrinasa α[a]	. . .	Dextrinas α, maltosa, maltotriosa	Glucosa
	Trehalasa	. . .	Trehalosa	Glucosa
	Nucleasa y enzimas afines	. . .	Ácidos nucleicos	Pentosas y bases de purina y pirimidina
Citoplasma de células de la mucosa	Peptidasas diversas	. . .	Dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos	Aminoácidos

*Las proenzimas correspondientes, donde es pertinente, se muestran entre paréntesis.

[a] La sacarasa y la a-dextrinasa son subunidades separadas de una sola proteína.

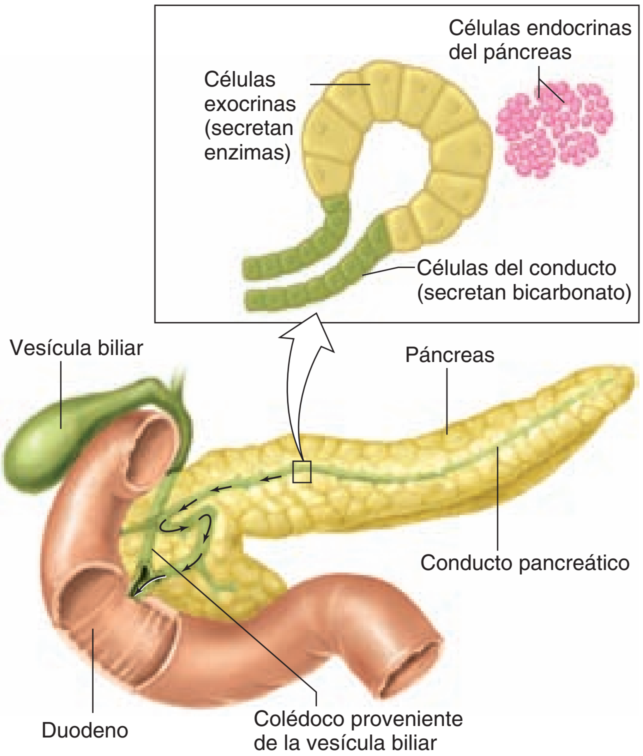

Células endocrinas del páncreas
Células exocrinas (secretan enzimas)
Células del conducto (secretan bicarbonato)
Vesícula biliar
Páncreas
Conducto pancreático
Duodeno
Colédoco proveniente de la vesícula biliar

FIGURA 26-11 **Estructura del páncreas.** (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

BILIS

Ésta se encuentra constituida por ácidos biliares, pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático (cuadro 26-4). Cada día se secretan alrededor de 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego son excretados de nuevo por el hígado (**circulación enterohepática**).

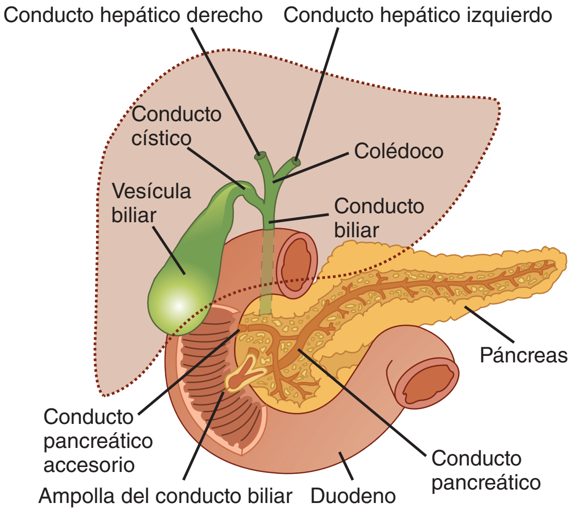

Conducto hepático derecho
Conducto hepático izquierdo
Conducto cístico
Colédoco
Vesícula biliar
Conducto biliar
Páncreas
Conducto pancreático accesorio
Conducto pancreático
Ampolla del conducto biliar
Duodeno

FIGURA 26-12 **Conexiones de los conductos de la vesícula biliar, el hígado y el páncreas.** (Adaptada de Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR: *Textbook of Physiology and Biochemistry*, 9th ed. Churchill Livingstone, 1976.)

CUADRO 26-3 **Composición del jugo pancreático humano normal**

Cationes: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} (pH de aproximadamente 8.0)
Aniones: HCO_3^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}
Enzimas digestivas (cuadro 26–1; 95% de la proteína en el jugo)
Otras proteínas

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares**, bilirrubina y biliverdina, confieren el color amarillo dorado a la bilis. En el capítulo 29, se describe con detalle la formación de estos productos de desintegración de la hemoglobina y más adelante se analiza su excreción.

Los **ácidos biliares** secretados hacia la bilis son conjugados con glicina o taurina, un derivado de la cisteína. Los ácidos biliares son sintetizados a partir del colesterol. En la figura 26-15, se enuncian los cuatro ácidos biliares principales que se encuentran en el ser humano. En común con la vitamina B, el colesterol, diversas hormonas esteroideas y los glucósidos digitálicos, los ácidos biliares contienen el núcleo esteroideo (cap. 22). Los dos principales ácidos biliares (primarios), los cuales se forman en el hígado, corresponden al ácido cólico y al ácido quenodesoxicólico. En el colon, las bacterias convierten ácido cólico en ácido desoxicólico y, el ácido quenodesoxicólico, en ácido litocólico. Además, se forman pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico a partir del ácido quenodesoxicólico. El ácido ursodesoxicólico es un tautómero de ácido quenodesoxicólico en la posición 7. Dada su formación por acción bacteriana, los ácidos desoxicólico, litocólico y ursodesoxicólico se denominan ácidos biliares secundarios.

Las sales biliares realizan varias acciones importantes: reducen la tensión superficial y, junto con los fosfolípidos y los monoglicéridos, intervienen en la emulsificación de los líquidos

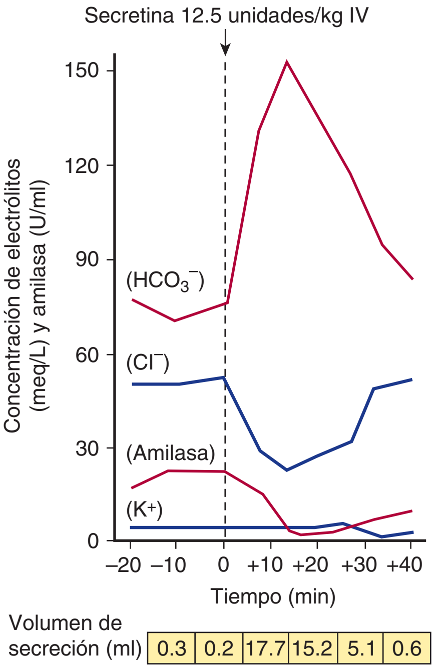


FIGURA 26-13 **Efecto de una sola dosis de secretina sobre la composición y el volumen del jugo pancreático en seres humanos.**

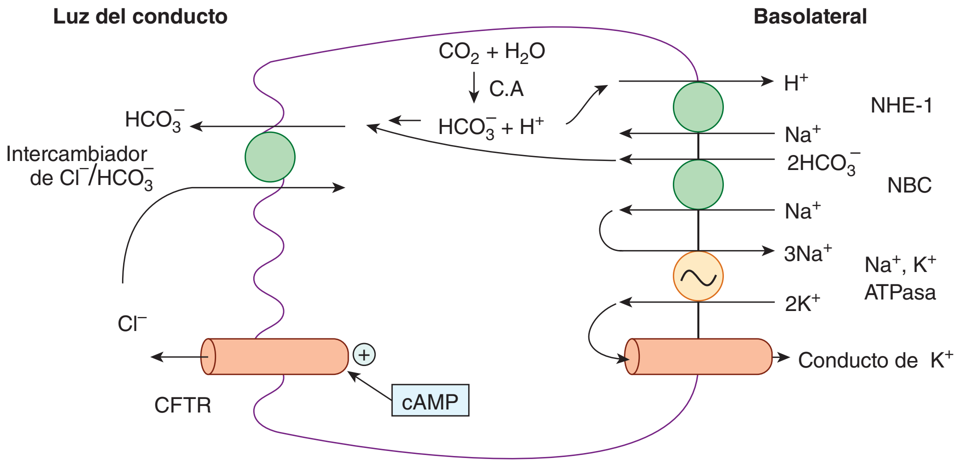

Luz del conducto
Basolateral
$CO_2 + H_2O$
C.A
$HCO_3^- + H^+$
HCO_3^-
Intercambiador de Cl^-/HCO_3^-
Cl^-
CFTR
+
cAMP
H^+
NHE-1
Na^+
$2HCO_3^-$
NBC
Na^+
$3Na^+$
Na^+, K^+ ATPasa
$2K^+$
Conducto de K^+

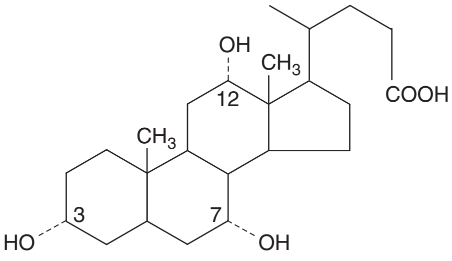
FIGURA 26-14 **Vías de transporte iónico presentes en las células de los conductos pancreáticos.** CA, anhidrasa carbónica; NHE-1, intercambiador de sodio-hidrógeno 1; NBC, cotransportador de sodio y bicarbonato. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology,* McGraw-Hill, 2006.)

como preparación para su digestión y absorción en el intestino delgado (cap. 27). Son **anfipáticas**, es decir, tienen dominios hidrófilos e hidrófobos; una superficie de la molécula es hidrófila por cuanto el enlace peptídico polar y los grupos carboxil e hidroxil se encuentran en otra superficie; en tanto, la otra superficie es hidrófoba. Como consecuencia, las sales biliares tienden a formar discos cilíndricos denominados **micelas**. En la figura 26-16, se muestra una proyección superior de las micelas y, en la figura 26-17, se presenta una vista lateral de una de ellas.

Las porciones hidrófilas de las sales biliares están dirigidas hacia fuera y, las partes hidrófobas, hacia dentro. Por encima de una determinada concentración, denominada la **concentración mice-**

CUADRO 26-4 **Composición de la bilis del conducto hepático humano**

Agua	97.0%
Sales biliares	0.7%
Pigmentos biliares	0.2%
Colesterol	0.06%
Sales inorgánicas	0.7%
Ácidos grasos	0.15%
Fosfatidilcolina	0.2%
Grasas	0.1%
Fosfatasa alcalina	…


OH
CH_3
COOH
12
CH_3
HO
3
7
OH

Ácido cólico

	Grupo en la posición 3	7	12	Porcentaje en la bilis humana
Ácido cólico	OH	OH	OH	50
Ácido quenodesoxicólico	OH	OH	H	30
Ácido desoxicólico	OH	H	OH	15
Ácido litocólico	OH	H	H	5

FIGURA 26-15 **Ácidos biliares humanos.** Los números en la fórmula del ácido cólico designan las posiciones del anillo esteroideo.

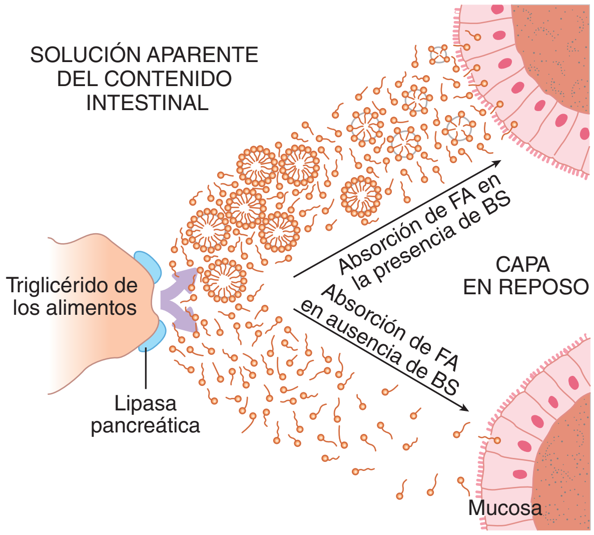

SOLUCIÓN APARENTE DEL CONTENIDO INTESTINAL
Triglicérido de los alimentos
Lipasa pancreática
Absorción de FA en la presencia de BS
Absorción de FA en ausencia de BS
CAPA EN REPOSO
Mucosa

FIGURA 26-16 **Digestión de lípidos y paso hacia la mucosa intestinal.** Los ácidos grasos (FA) son liberados por la acción de la lipasa pancreática en los triglicéridos alimentarios y, en presencia de sales biliares (BS), forman micelas (las estructuras circulares), que se difunden a través de la capa en reposo hacia la superficie de la mucosa. (Adaptada de Thomson ABR: Intestinal absorption of lipids: Influence of the unstirred water layer and bile acid micelle. En: *Disturbances in Lipid and Lipoprotein Metabolism.* Dietschy JM, Gotto AM Jr, Ontko JA [editors]: American Physiological Society, 1978.)

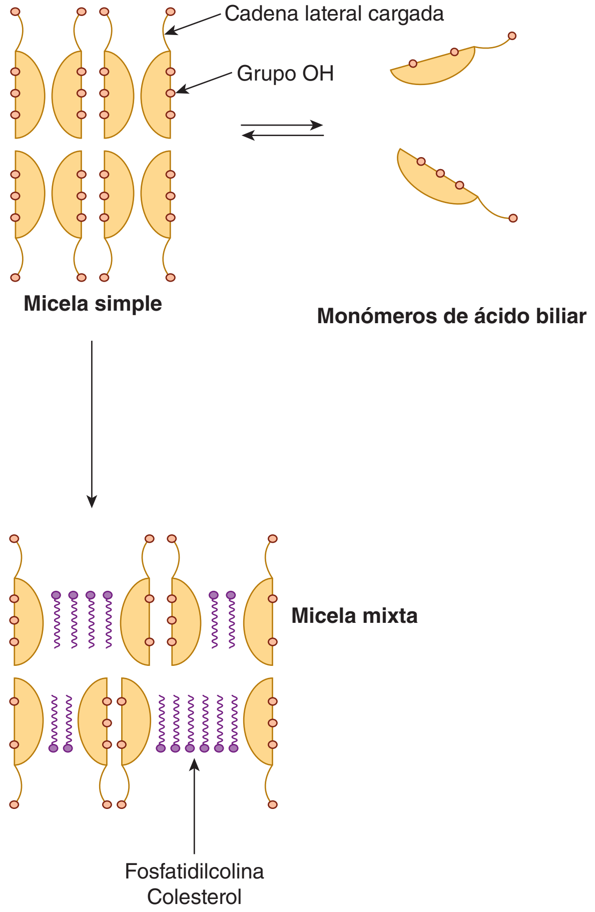


FIGURA 26-17 Formas físicas adoptadas por los ácidos biliares en solución. Se muestran las micelas en corte transversal y de hecho se considera que son de forma cilíndrica. Las micelas mixtas de ácidos biliares presentes en la bilis hepática también incorporan colesterol y fosfatidilcolina. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

lar crítica, todas las sales biliares añadidas a una solución forman micelas. Los lípidos se acumulan en estas últimas, y el colesterol de centro hidrófobo y los fosfolípicos anfipáticos y monoglicéridos se alinean con sus cabezas hidrófilas en la parte exterior y sus colas hidrófobas en el centro. Las micelas desempeñan una función importante para mantener en solución a los lípidos y transportarlos al borde "en cepillo" de las células epiteliales del intestino, donde se absorben (cap. 27).

Noventa a noventa y cinco por ciento de las sales biliares se absorbe en el intestino delgado. Una vez desconjugadas, pueden absorberse mediante difusión no iónica, pero la mayoría de ellas se internaliza en sus formas conjugadas en el íleon terminal (fig. 26-18) por un sistema de cotransporte de sodio-sal biliar muy eficaz, impulsado por la bomba sodio-potasio ATPasa. El 5 a 10% restante de las sales biliares entra en el colon y es convertido en sales de ácido desoxicólico y ácido litocólico. El litocolato es relativamente insoluble y se excreta principalmente en las heces; sólo 1% se absorbe. Sin embargo, el desoxicolato sí se absorbe.

Las sales biliares absorbidas son transportadas de nuevo al hígado en la vena porta y vuelven a excretarse en la bilis (circulación enterohepática) (fig. 26-18). Aquellas que se eliminan en las heces, son restituidas por la síntesis hepática; la tasa normal de síntesis de sales biliares es de 0.2 a 0.4 g/día. El fondo común total de sales biliares de aproximadamente 3.5 g se recicla de manera repetida a través de la circulación enterohepática; se ha calculado que todo el fondo común se recicla dos veces por comida y de seis a ocho veces por día. Cuando se excluye la bilis del intestino, hasta 50% de la grasa ingerida aparece en heces. También sobreviene una absorción deficiente grave de vitaminas liposolubles. Cuando se impide la reabsorción de sales biliares por la resección del íleon terminal o por una enfermedad de esta porción del intestino delgado, también aumenta la cantidad de lípidos en las heces, ya que cuando se interrumpe la circulación enterohepática, el hígado no puede incrementar la velocidad de producción de sales biliares en un grado suficiente para compensar la pérdida.

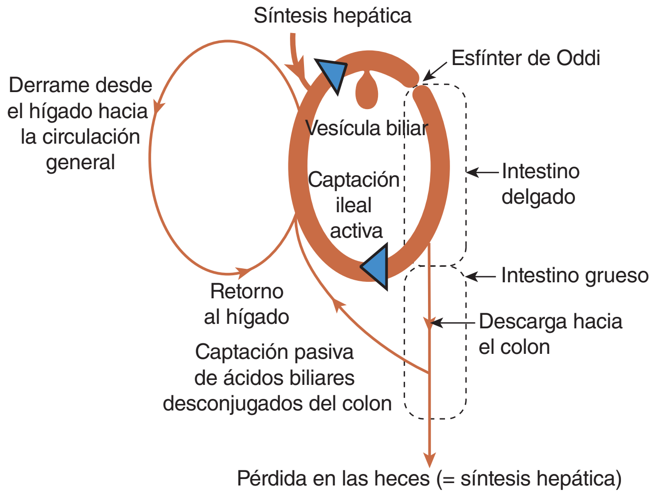

Síntesis hepática
Esfínter de Oddi
Derrame desde el hígado hacia la circulación general
Vesícula biliar
Captación ileal activa
Intestino delgado
Intestino grueso
Retorno al hígado
Descarga hacia el colon
Captación pasiva de ácidos biliares desconjugados del colon
Pérdida en las heces (= síntesis hepática)

FIGURA 26-18 Aspectos cuantitativos de la circulación de los ácidos biliares. La mayor parte del fondo común de ácidos biliares circula entre el intestino delgado y el hígado. Una minoría de dicho fondo se encuentra en la circulación general (debido a la captación hepatocítica incompleta desde la sangre portal) o se libera hacia el colon y se pierde en las heces. La pérdida fecal debe ser equivalente a la síntesis hepática de ácidos biliares en estado de equilibrio. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

TRANSPORTE INTESTINAL DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS

El intestino en sí proporciona un ambiente líquido en el cual pueden ocurrir los procesos de digestión y absorción. Luego, cuando se ha acumulado la comida, el líquido utilizado durante la digestión y la absorción es requerido de nuevo por el transporte a través del epitelio con el propósito de evitar la deshidratación. El agua se desplaza de manera pasiva hacia dentro y hacia fuera de la luz gastrointestinal, impulsada por gradientes electroquímicos establecidos por el transporte activo de iones y otros solutos. En el periodo subsiguiente a una comida, gran parte de la recaptación de líquido es impulsada por el transporte acoplado de nutrimentos, como glucosa, con iones sodio. En el lapso entre los alimentos, los mecanismos de absorción se centran exclusivamente en torno a los electrólitos. En los dos casos, los flujos de líquido secretado en gran parte son impulsados por el transporte activo de iones de cloruro hacia la luz, aunque en general todavía predomina la absorción.

CUADRO 26-5 **Recambio diario de agua (ml) en el tubo digestivo**

Ingerida		**2 000**
Secreciones endógenas		7 000
Glándulas salivales	1 500	
Estómago	2 500	
Bilis	500	
Páncreas	1 500	
Intestino	+1 000	
	7 000	
Ingresos totales		9 000
Reabsorbida		8 800
Yeyuno	5 500	
Íleon	2 000	
Colon	+1 300	
	8 800	
Balance en las heces		200

Datos de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption.* American Gastroenterological Society, 1976.

En el cuadro 26-5, se resume el equilibrio global de agua en el tubo digestivo. Cada día se presenta a los intestinos alrededor de 2 000 ml de líquido ingerido más 7 000 ml de secreciones de la mucosa del tubo digestivo y de las glándulas que desembocan en el mismo. Noventa y nueve por ciento de este líquido se reabsorbe y hay una pérdida diaria de éste de sólo 200 ml en las heces.

En el intestino delgado, el transporte activo secundario de sodio es importante para lograr la absorción de glucosa, algunos aminoácidos y otras sustancias, como los ácidos biliares (véase antes). Por lo contrario, la presencia de glucosa en la luz intestinal facilita la reabsorción de sodio. En el periodo interdigestivo, cuando no hay nutrimentos en la luz intestinal, se absorben sodio y cloruro de manera conjunta desde la luz, mediante la actividad acoplada de un intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) y de un intercambiador de cloruro-bicarbonato en la membrana apical, en un llamado mecanismo electroneutral (fig. 26-19). Luego le sigue el agua para mantener un equilibrio osmótico. Es más, en el colon, se expresa un mecanismo electrógeno adicional para la absorción de sodio, sobre todo en el colon distal. En este mecanismo, el sodio entra por la membrana apical a través de un conducto epitelial de sodio (ENaC) que es idéntico al expresado en el túbulo distal del riñón (fig. 26-20). Esto apuntala la propiedad del colon para desecar las heces y asegura que el organismo pierda sólo una pequeña porción de la carga de líquido que se utiliza diariamente para la digestión y la absorción de las comidas. Luego de una dieta baja en sal, el incremento de la expresión del conducto epitelial de sodio en respuesta a la aldosterona, aumenta la habilidad para recuperar el sodio de las heces.

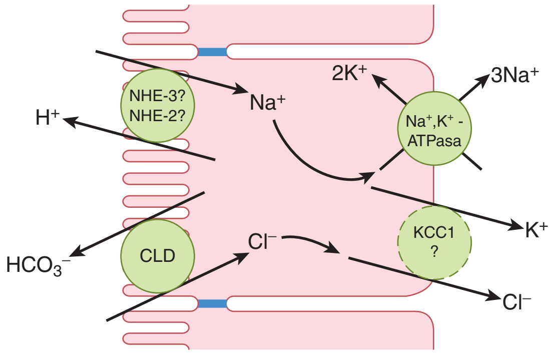


FIGURA 26-19 **Absorción electroneutral de cloruro de sodio (NaCl) en el intestino delgado y el colon.** El cloruro de sodio ingresa a través de la membrana apical por medio de la actividad acoplada de un intercambiador de sodio-hidrógeno y un intercambiador de cloruro-bicarbonato.

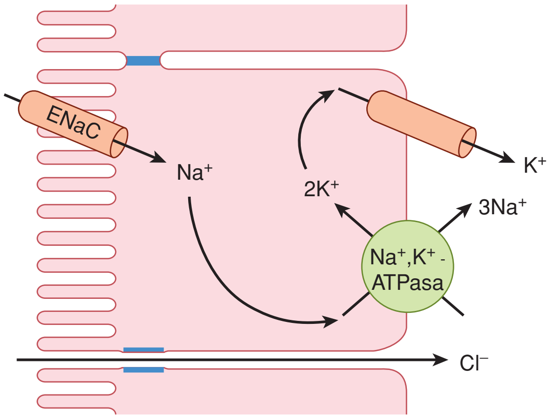


FIGURA 26-20 **Absorción electrógena de sodio en el colon.** El sodio entra en la célula epitelial a través de los conductos epiteliales para el sodio (ENaC).

Pese al predominio de los mecanismos de absorción, la secreción ocurre de manera constante en todo el intestino delgado y el colon para ajustar la fluidez local de contenido intestinal según sea necesario para la mezcla, la difusión y el desplazamiento del alimento y sus residuos, a todo lo largo del tubo digestivo. El cloruro normalmente entra en los enterocitos desde el líquido intersticial a través de cotransportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ presentes en sus membranas basolaterales (fig. 26-21), y el cloruro es secretado luego hacia la luz intestinal a través de los conductos regulados por diversas proteínas cinasas. El conducto del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el cual está alterado en la fibrosis quística, es más importante desde el punto de vista cuantitativo, y es activado por la proteína cinasa A y, por tanto, por el cAMP (recuadro clínico 26-2).

El agua se desplaza hacia dentro o hacia fuera del intestino hasta que la presión osmótica del contenido intestinal iguala la del

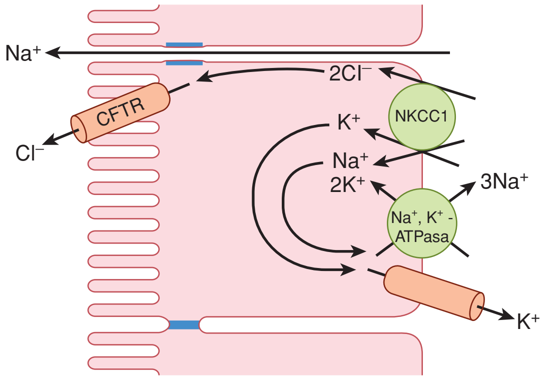


FIGURA 26-21 Secreción de cloruro en el intestino delgado y el colon. La captación de cloruro ocurre a través del cotransportador de sodio/potasio/2 cloruros (NKCC1). La salida de cloruro es a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y también tal vez mediante otros conductos de cloruro, los cuales no se muestran.

plasma. La osmolalidad del contenido duodenal puede ser hipertónica o hipotónica, lo cual depende de la comida ingerida, pero para el tiempo en que el alimento ingresa al yeyuno, su osmolalidad es parecida a la del plasma. Esta osmolalidad se conserva en el resto del intestino delgado; las partículas osmóticamente activas producidas por la digestión son retiradas mediante absorción, y el agua es desplazada pasivamente fuera del intestino a través del gradiente osmótico generado de esta manera. En el colon, el ion sodio es bombeado fuera y el agua se desplaza de manera pasiva con el mismo, de nuevo mediante el gradiente osmótico. Los **catárticos salinos**, como el sulfato de magnesio, son sales que se absorben de modo deficiente y retienen su equivalente osmótico de agua en el intestino, lo cual eleva el volumen intestinal y, como consecuencia, con un efecto laxante.

Parte del ion potasio es secretado hacia la luz intestinal, sobre todo como un componente del moco. Los conductos del ion potasio se hallan en la membrana del lumen y también en la basolateral de los enterocitos y el colon; de esta manera, se secreta potasio hacia el colon. Además, este ion se desplaza pasivamente a través de su gradiente electroquímico. La acumulación de ion potasio en el colon es neutralizada parcialmente por la bomba H^+-K^+ ATPasa que opera en la membrana luminal de las células del colon distal, con el consiguiente transporte activo de iones potasio hacia las células. No obstante, la pérdida de líquidos ileales y colónicos en la diarrea crónica puede causar hipopotasiemia grave. Cuando el aporte alimentario de potasio es elevado por un periodo prolongado, aumenta la secreción de aldosterona, y una mayor cantidad de este elemento entra en el colon. Esto se debe en parte a la aparición de más bombas de Na^+-K^+ ATPasa en las membranas basolaterales de las células, con el aumento del potasio intracelular y la difusión de éste a través de las membranas luminales de las células.

REGULACIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO

Las diversas funciones del tubo digestivo, las cuales comprenden secreción, digestión y absorción (cap. 27) y motilidad (cap. 28) deben ser controladas de una manera integrada para asegurar una asimilación exigente de los nutrimentos después de una comida. Se conocen tres modalidades principales para la regulación del sistema digestivo; éstas operan de una manera complementaria y aseguran la función apropiada. En primer lugar, la regulación **endocrina** es mediada por la liberación de hormonas originada por factores desencadenantes relacionados con la comida. Estas hormonas son transportadas a través de la circulación sanguínea y modifican la actividad de un segmento distante del tubo digestivo, un órgano que drena hacia el mismo (p. ej., el páncreas), o ambos. En primer lugar, algunos mediadores similares no son tan estables que persistan en la circulación sanguínea, pero en cambio modifican la función de las células en la zona local donde son liberados, de una manera **paracrina**. Por último, el sistema intestinal está dotado de extensas conexiones neurales. Éstas comprenden las conexiones con el sistema nervioso central (**inervación extrínseca**), pero también la actividad de un **sistema nervioso entérico** en gran parte autónomo que comprende las neuronas tanto sensoriales como secretoras-motrices. El sistema nervioso entérico integra los impulsos centrales que van al intestino, pero también pueden regular de manera independiente la función intestinal en respuesta a cambios en el medio luminal. En algunos casos, la misma sustancia puede mediar el control por vías endocrinas, paracrinas y neurocrinas (p. ej., véase adelante colecistocinina).

RECUADRO CLÍNICO 26-2

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica secretora grave que a menudo se presenta en epidemias vinculadas con desastres naturales en los cuales se violan los procedimientos de higiene normales. Al igual que otras enfermedades diarreicas secretoras originadas por bacterias y virus, el cólera produce una morbimortalidad importante, sobre todo en los jóvenes y en los países en vías de desarrollo. La concentración de cAMP en las células del epitelio intestinal aumenta en el cólera. El bacilo del cólera se mantiene en la luz intestinal, pero genera una toxina que se une a los receptores de gangliósido GM-1 en la membrana apical de las células del epitelio intestinal; esto permite que parte de la subunidad A (péptido A_1) de la toxina ingrese a la célula. El péptido A_1 fija difosfato de adenosina de ribosa a la subunidad α de G^s, con lo cual inhibe su actividad de GTPasa (cap. 2). Por tanto, la proteína G activada de manera inespecífica produce la estimulación prolongada de la adenilil ciclasa y un notable aumento en la concentración intracelular de cAMP. Además del incremento de la secreción de cloruros, la función del transportador intercambiador de sodio-hidrógeno de la mucosa para iones sodio está reducida, disminuyendo con ello la absorción de cloruro de sodio. El incremento resultante en los electrólitos y el agua del contenido intestinal produce la diarrea. Sin embargo, no son afectadas la bomba de Na^+-K^+-ATPasa ni el cotransportador de Na^+/glucosa, de manera que la reabsorción acoplada de glucosa de iones sodio no se altera a causa del defecto. Esto constituye el fundamento fisiológico del tratamiento de la pérdida de iones sodio y agua en la diarrea, el cual consiste en la administración oral de soluciones que contienen cloruro de sodio y glucosa. Los cereales con carbohidratos también son útiles en el tratamiento de la diarrea.

HORMONAS PARACRINAS

Los polipéptidos biológicamente activos secretados por las células nerviosas y glandulares en la mucosa funcionan de una manera paracrina, pero también entran en la circulación. La valoración de sus concentraciones sanguíneas después de una comida ha esclarecido las funciones que desempeñan estas **hormonas digestivas** en la regulación de la secreción y la motilidad del sistema digestivo.

Cuando se proporcionan altas dosis de hormonas, sus acciones se superponen. Sin embargo, sus efectos fisiológicos al parecer son relativamente distintivos. Con base en la similitud estructural (cuadro 26-6) y, en cierto grado, en la semejanza de la función, las hormonas clave se clasifican en una de dos familias: la familia de la gastrina, cuyos principales miembros son la gastrina y la colecistocinina; y la familia de la secretina, cuyos principales miembros son secretina, glucagon, glicentina (GLI), péptido intestinal vasoactivo (VIP, de hecho un neurotransmisor, o compuesto neurocrino) y el péptido inhibidor gástrico (GIP, también conocido como péptido insulinotropo dependiente de glucosa). También hay otras hormonas que no se clasifican fácilmente en estas familias.

CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Se han identificado más de 15 tipos de **células enteroendocrinas** secretoras de hormonas en la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon. Muchas de éstas secretan sólo una hormona y se identifican con letras (células G, células S, y otras). Algunas más sintetizan serotonina o histamina y se denominan **células semejantes a las células enterocromafines** (**ECL**), respectivamente.

GASTRINA

La gastrina es elaborada por las células G en la porción antral de la mucosa gástrica (fig. 26-22). Dichas células tienen forma de matraz, con una base amplia, la cual contiene muchos gránulos de gastrina, y un vértice estrecho que llega a la superficie mucosa. Las microvellosidades se proyectan desde el extremo apical hasta la luz. Los receptores que median las respuestas de gastrina a los cambios en el contenido gástrico están presentes en las microvellosidades. Otras células del tubo digestivo secretoras de hormonas tienen características morfológicas similares.

La gastrina es típica de una serie de hormonas polipépticas por cuanto muestra **macroheterogeneidad**, lo mismo que **microheterogeneidad**. La macroheterogeneidad designa la presencia de cadenas peptídicas de longitudes variables en tejidos y líquidos corporales; la microheterogeneidad define las diferencias en la estructura molecular causadas por modificación de los residuos de aminoácidos simples. La preprogastrina es procesada en fragmentos de varios tamaños. Tres fragmentos principales contienen residuos de 34, 17 y 14 aminoácidos. Todos poseen la misma configuración carboxil-terminal (cuadro 26-6). A estas formas también se les conoce como gastrinas G 34, G 17 y G 14, respectivamente. Otra modalidad es el tetrapéptido carboxil-terminal y también hay una forma de gran tamaño que se extiende en el amino terminal y contiene más de 45 residuos de aminoácidos. Una forma de modificación es la sulfación de la tirosina que es el sexto residuo de aminoácido del carboxil-terminal. En sangre y tejidos, se hallan cantidades más o menos iguales de formas no sulfatadas y sulfatadas, y éstas son igualmente activas. Otra modalidad de modificación es la amidación de la fenilalanina en el carboxil-terminal.

¿Cuál es la importancia fisiológica de esta notable heterogeneidad? Existen algunas diferencias en la actividad de los diversos componentes, y las proporciones de éstos también difieren en los variados tejidos en los cuales se encuentra la gastrina. Esto indica que distintas formas se ajustan a diferentes acciones. Sin embargo, lo único posible de concluir por el momento es que la G 17 es la principal modalidad en lo referente a la secreción de ácido gástrico. El tetrapéptido carboxil-terminal tiene todas las actividades de la gastrina, pero sólo 10% de la fuerza de la G 17.

La G 14 y la G 17 tienen semividas de 2 a 3 min en la circulación, en tanto la G 34 muestra una semivida de 15 min. Las gastrinas son inactivadas principalmente en el riñón y el intestino delgado.

A dosis altas, la gastrina lleva a cabo varias actividades , pero sus principales acciones fisiológicas son la estimulación de la secreción de ácido gástrico y de pepsina, así como la estimulación del crecimiento de la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon (**acción trófica**). La secreción de gastrina es afectada por el contenido gástrico, la intensidad de descarga de los nervios vagos y los factores presentes en la circulación sanguínea (cuadro 26-7). La atropina no inhibe la respuesta de la gastrina a una comida de prueba en seres humanos, por cuanto el transmisor secretado por las fibras vagales posganglionares que inervan a las células G es el péptido liberador de gastrina (véase adelante) más que la acetilcolina. La secreción de gastrina también aumenta por la presencia de los productos de la digestión de las proteínas en el estómago, sobre todo los aminoácidos, los cuales tienen una acción directa sobre las células G. La fenilalanina y el triptófano son muy eficaces.

El ácido que se encuentra en el antro inhibe la secreción de gastrina, en parte por un efecto directo sobre las células G y en parte por la liberación de somatostatina, un inhibidor relativamente potente de la secreción de gastrina. El efecto del ácido es la base de un circuito de retroalimentación negativa, el cual regula la secreción de gastrina. El aumento de la secreción de la hormona incrementa la secreción de ácido, pero después este último, mediante un mecanismo de retroalimentación, impide una mayor secreción de gastrina. En trastornos, como la anemia perniciosa, en la cual están lesionadas las células gástricas secretoras de ácido, ocurre un aumento crónico de la secreción de gastrina.

COLECISTOCININA

La colecistocinina (CCK) es secretada por las células de la mucosa de la porción alta del intestino delgado. Lleva a cabo muchas acciones en el tubo digestivo, pero la más importante al parecer es la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula biliar (actividad por la cual recibe su nombre) y la relajación del esfínter de Oddi, que permite el flujo de bilis y jugo pancreático hacia la luz intestinal.

Al igual que la gastrina, la colecistocinina muestra tanto macroheterogeneidad como microheterogeneidad. La preprocolecistocinina es procesada en muchos fragmentos. Una colecistocinina de gran tamaño contiene 58 residuos de aminoácido (CCK 58).

CUADRO 26-6 Estructuras de algunos de los polipéptidos hormonalmente activos secretados por la célula en el sistema digestivo humano[a]

Familia de las gastrinas		Familia de la secretina GIP				Otros polipéptidos			
CCK 39	**Gastrina 34**	**Glucagon**		**Secretina**	**VIP**	**Motilina**	**Sustancia P**	**GRP**	**Guanilina**
Tyr		Tyr	His	His	His	Phe	Arg	Val	Pro
Ile		Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Pro	Pro	Asn
Gln		Glu	Gln	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Thr
Gln		Gly	Gly	Gly	Ala	Ile	Pro	Pro	Cys
Ala		Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Gln	Ala	Glu
Arg	(pyro)Glu	Phe	Phe	Phe	Phe	Thr	Gln	Gly	Ile
→Lys	Leu	Ile	Thr	Thr	Thr	Tyr	Phe	Gly	Cys
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Phe	Gly	Ala
Pro	Pro	Asp	Asp	Glu	Asn	Glu	Gly	Thr	Tyr
Ser	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Leu	Val	Ala
Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Gln	Met-NH$_2$	Leu	Ala
Arg	Pro	Ile	Lys	Arg	Arg	Arg		Thr	Cys
Met	Pro	Ala	Tyr	Leu	Leu	Met		Lys	Thr
Ser	His	Met	Leu	Arg	Arg	Gln		Met	Gly
Ile	Leu	Asp	Asp	Glu	Lys	Glu		Tyr	Cys
Val	Val	Lys	Ser	Gly	Gln	Lys		Pro	
Lys	Ala	Ile	Arg	Ala	Met	Glu		Arg	
Asn	Asp	His	Arg	Arg	Ala	Arg		Gly	
Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Val	Asn		Asn	
Gln	Ser	Gln	Gln	Gln	Lys	Lys		His	
Asn	Lys	Asp	Asp	Arg	Lys	Gly		Trp	
Leu	→Lys	Phe	Phe	Leu	Tyr	Gln		Ala	
Asp	Gln	Val	Val	Leu	Leu			Val	
Pro	Gly	Asn	Gln	Gln	Asn			Gly	
Ser	→Pro	Trp	Trp	Gly	Ser			His	
His	Trp	Leu	Leu	Leu	Ile			Leu	
→Arg	Leu	Leu	Met	Val-NH2	Leu			Met-NH$_2$	
Ile	Glu	Ala	Asn		Asn-NH$_2$				
Ser	Glu	Glu	Thr						
Asp	Glu	Lys							
→Arg	Glu	Gly							
Asp	Glu	Lys							
Tys	Ala	Lys							
Met	Tys	Asn							
→Gly	→Gly	Asp							
Trp	Trp	Trp							
Met	Met	Lys							
Asp	Asp	His							
Phe-NH$_2$	Phe-NH$_2$	Asn							
		Ile							
		Thr							
		Gln							

[a] Los residuos de aminoácidos homólogos están encerrados por las líneas que generalmente cruzan de un polipéptido a otro. Las flechas indican los puntos de desdoblamiento para formar variantes más pequeñas. Tys, sulfato de tirosina. Todas las gastrinas se encuentran en formas no sulfatadas (gastrina I) y sulfatada (gastrina II). La glicentina, un miembro adicional de la familia de la secretina, es un compuesto relacionado con el glucagon que tiene una extensión de C-terminal. CCK, colecistocinina; GIS, péptido inhibidor gástrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo; Phe, fenilalanina; His, histidina; Ser, serina; Val, valina; Leu, leucina; Glu, glutamina; Asn, asparagina; Gln, glicina; Cys, cisteína; Ala, alanina; Thy, tirosina.

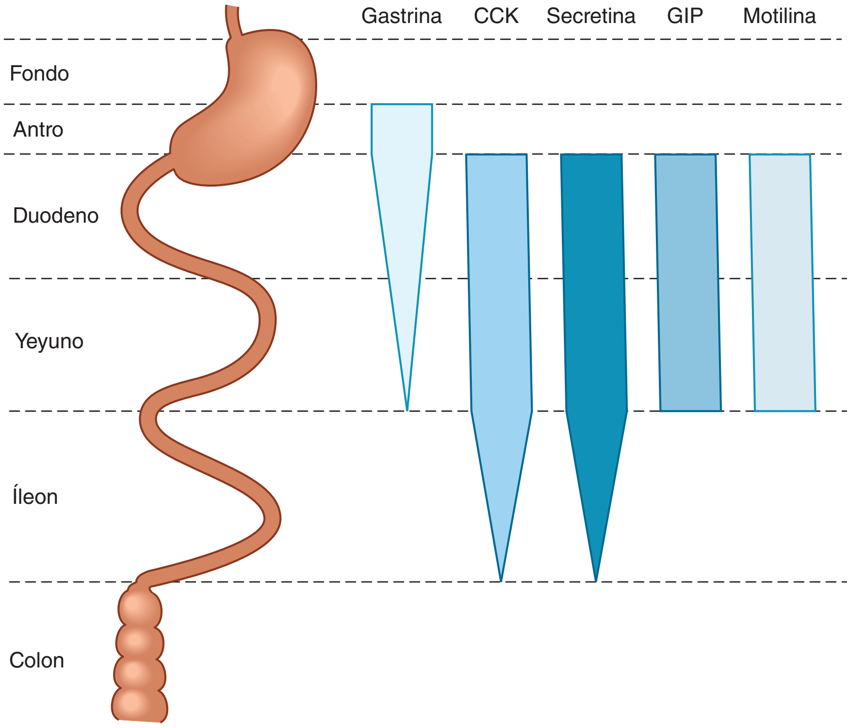


FIGURA 26-22 **Lugares de producción de cinco hormonas digestivas en todo el tubo digestivo.** La amplitud de las barras refleja la abundancia relativa en cada lugar. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico.

CUADRO 26-7 **Estímulos que afectan la secreción de gastrina**

Estímulos que aumentan la secreción de gastrina
Luminales
Péptidos y aminoácidos
Distensión
Nerviosos
Aumento de la descarga vagal a través del GRP
Presentes en sangre
Calcio
Adrenalina
Estímulos que inhiben la secreción de gastrina
Luminales
Ácido
Somatostatina
Presentes en sangre
Secretina, GIP, VIP, glucagon, calcitonina

GRP, péptido liberador de gastrina; GIP, péptido inhibidor gástrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Además, hay péptidos de colecistocinina con 39 residuos de aminoácido (CCK 39) y con 33 residuos de aminoácido (CCK 33), varias formas con 12 (CCK 12) o un poco más residuos de aminoácidos y una modalidad que posee ocho residuos de aminoácido (CCK 8). Todas estas formas tienen los mismos cinco aminoácidos en el carboxil-terminal que la gastrina (cuadro 26-6). El tetrapéptido carboxil-terminal (CCK 4) también existe en los tejidos. El carboxil-terminal es amidado y la tirosina, la cual es el séptimo residuo de aminoácido del carboxil-terminal, es sulfatada. A diferencia de la gastrina, no se ha encontrado la forma no sulfatada de la colecistocinina en los tejidos. Sin embargo, tal vez se presente la modificación de otros residuos de aminoácidos en la colecistocinina. La semivida de esta última en la circulación es de unos 5 min, pero se sabe poco sobre su metabolismo.

Además de su secreción por las células I en el intestino alto, la colecistocinina se encuentra en nervios, íleon distal y colon. También se halla en las neuronas cerebrales, sobre todo la corteza cerebral, así como en los nervios de muchas partes del organismo (cap. 7). En el cerebro, tal vez intervenga en la regulación de la ingestión de alimento, y al parecer se relaciona con la aparición de ansiedad y analgesia. La colecistocinina secretada en duodeno y yeyuno probablemente es en su mayor parte CCK 8 y CCK 12, aunque también hay CCK 58 en el intestino y en la circulación sanguínea de algunas especies. Los nervios entéricos y pancreáticos contienen principalmente CCK 4. La CCK 58 y la CCK 8 se encuentran en el cerebro.

Además de las acciones primarias, la colecistocinina aumenta la actividad de la secretina al producir secreción de un jugo pancreático alcalino. También inhibe el vaciamiento gástrico, ejerce un efecto trófico sobre el páncreas, incrementa la síntesis de enterocinasa y puede aumentar la motilidad del intestino delgado y el colon. Hay algunas pruebas indicativas de que, junto con la secretina, eleva la contracción del esfínter pilórico, lo cual evita el reflujo del contenido duodenal hacia el estómago. La gastrina y la colecistocinina estimulan la secreción de glucagon, y puesto que la secreción de las dos hormonas gastrointestinales se incrementa con una comida proteínica, cualquiera de las dos puede ser el "factor intestinal" que estimula la secreción de glucagon (cap. 21). Se han identificado dos receptores de colecistocinina. Los receptores de CCK-A están ubicados principalmente en la periferia, en tanto los receptores de CCK-A y CCK-B se encuentran en el cerebro. Los dos activan la fosfolipasa C, causando mayor producción de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (cap. 2).

La secreción de colecistocinina aumenta por el contacto de la mucosa intestinal con los productos de la digestión, sobre todo los péptidos y los aminoácidos, así como por la presencia de ácidos grasos que contienen más de 10 átomos de carbono en el duodeno. Asimismo, hay dos factores de liberación de proteína que activan la secreción de colecistocinina, conocidos como péptido liberador de colecistocinina y péptido monitor, los cuales se derivan de la mucosa intestinal y el páncreas, respectivamente. Puesto que los jugos biliar y pancreático que entran en el duodeno en respuesta a la colecistocinina intensifican la digestión de proteínas y lípidos, y los productos de esta digestión estimulan de modo adicional la secreción de colecistocinina, opera una especie de retroalimentación positiva en el control de la secreción de esta hormona. Sin embargo, la retroalimentación positiva se termina cuando los productos de la digestión se desplazan a las porciones más bajas del tubo digestivo, y también porque el péptido liberador de colecistocinina y el péptido monitor son desintegrados por enzimas proteolíticas una vez que éstas ya no se utilizan para la digestión de las proteínas alimentarias.

SECRETINA

La secretina ocupa una posición singular en la historia de la fisiología. En 1902, Bayliss y Starling demostraron por primera vez que el efecto excitador de la estimulación duodenal sobre la secreción pancreática se debía a un factor presente en la circulación sanguínea. Su investigación llevó a la identificación de la primera hormona, la secretina. También señalaron que muchas sustancias químicas podrían ser secretadas por las células en el organismo y pasar a la circulación para afectar órganos localizados a determinada distancia. Starling introdujo el término **hormona** para clasificar estos "mensajeros químicos". La endocrinología moderna es la prueba de lo acertado de esta hipótesis.

La secretina es secretada por las células S, las cuales están situadas en la parte profunda de las glándulas de la mucosa de la porción superior del intestino delgado. La estructura de la secretina (cuadro 26-6) es diferente a la de la colecistocinina y de la gastrina, pero muy similar a las del glucagon, la glicentina, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido inhibidor gástrico. Sólo se ha aislado una forma de secretina y los fragmentos de la molécula puestos a prueba hasta el momento son inactivos. Su semivida es de unos 5 min, pero es poco lo que se sabe sobre su metabolismo.

La secretina aumenta la secreción de bicarbonato por las células de los conductos del páncreas y los conductos biliares. Por consiguiente, genera un líquido pancreático acuoso y alcalino. Su acción sobre las células del conducto pancreático es mediada a través del cAMP. También aumenta la acción de la colecistocinina para producir la secreción pancreática de enzimas digestivas; disminuye la secreción de ácido gástrico y puede causar la contracción del esfínter pilórico.

La secreción de secretina aumenta por los productos de la digestión de las proteínas y gracias al ácido que baña la mucosa de la parte alta del intestino delgado. La liberación de secretina por ácido es otro ejemplo del control por retroalimentación: la secretina hace que el jugo pancreático alcalino fluya hacia el duodeno, con neutralización del ácido del estómago e inhibición de la secreción adicional de la hormona.

PÉPTIDO INHIBIDOR GÁSTRICO

Éste contiene 42 residuos de aminoácido (cuadro 26-6) y es elaborado por las células K en la mucosa del duodeno y el yeyuno. Su secreción es estimulada por la glucosa y los lípidos presentes en el duodeno, y puesto que en dosis altas impide la secreción y la motilidad del estómago, se denomina péptido inhibidor gástrico. Sin embargo, hoy en día, en apariencia no posee una actividad inhibidora gástrica importante cuando se utiliza en cantidades pequeñas equiparables a las observadas después de una comida. En tanto, se observó que el péptido inhibidor gástrico estimula la secreción de insulina. La gastrina, la colecistocinina, la secretina y el glucagon muestran este efecto, pero dicho péptido es el único de éstos que estimula la secreción de insulina cuando se proporciona a dosis generadoras de concentraciones sanguíneas equiparables a las producidas por la glucosa oral. Por este motivo, a menudo se le denomina **polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa**. El GLP-1 (7-36) derivado del glucagon (cap. 21) también estimula la secreción de insulina y se considera más potente, en este sentido, comparado con el péptido inhibidor gástrico. Por tanto, es posible que también sea una hormona estimuladora de células B del tubo digestivo.

En la figura 26-23 se resume la acción integrada de gastrina, colecistocinina, secretina y péptido inhibidor gástrico en la facilitación de la digestión y el uso de los nutrimentos absorbidos.

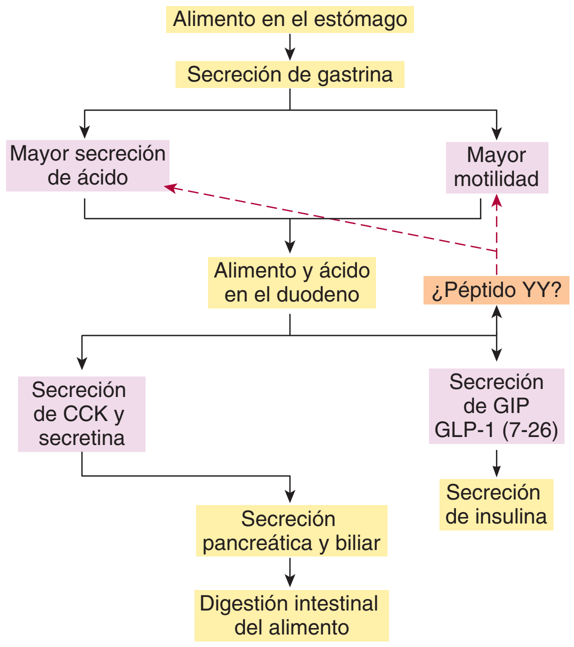

Alimento en el estómago
Secreción de gastrina
Mayor secreción de ácido
Mayor motilidad
Alimento y ácido en el duodeno
¿Péptido YY?
Secreción de CCK y secretina
Secreción de GIP GLP-1 (7-26)
Secreción de insulina
Secreción pancreática y biliar
Digestión intestinal del alimento

FIGURA 26-23 Acción integrada de las hormonas digestivas en la regulación de la digestión y la utilización de nutrimentos absorbidos. Las flechas de rayas indican inhibición. No se ha establecido la identidad exacta del factor o los factores hormonales del intestino que impiden la secreción de ácido gástrico y la motilidad, pero puede ser el péptido YY. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido glucagonoide.

PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO

Éste contiene 28 residuos de aminoácido (cuadro 26-6). Se encuentra en nervios del tubo digestivo y, por tanto, en sí no constituye una hormona, pese a sus similitudes con la secretina. El prepro-péptido intestinal vasoactivo contiene tanto este péptido como un polipéptido muy relacionado (**PHM-27** en el ser humano, PHI-27 en otras especies). El péptido intestinal vasoactivo también se encuentra en la sangre, en la cual tiene una semivida de unos 2 min. En el intestino, estimula de modo notable la secreción intestinal de electrólitos y, por tanto, de agua. Otras de sus acciones comprenden la relajación del músculo liso intestinal, incluidos los esfínteres; la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, y la inhibición de la secreción de ácido gástrico. También se encuentra en cerebro y en muchos nervios autonómicos (cap. 7), donde suele hallarse en las mismas neuronas que la acetilcolina. Potencia la acción de esta última en las glándulas salivales. Sin embargo, el péptido intestinal vasoactivo y la acetilcolina no coexisten en neuronas que inervan otras partes del tubo digestivo. Se han descrito los tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas) en los pacientes con diarrea grave.

MOTILINA

La motilina es un polipéptido de 22 residuos de aminoácidos que es liberado por las células enterocromafines y las células Mo en el estómago, el intestino delgado y el colon. Actúa sobre los receptores acoplados a la proteína G en las neuronas entéricas del duodeno y el colon, y su inyección produce contracciones del músculo liso de estómago e intestinos. Su concentración en la circulación aumenta a intervalos de aproximadamente 100 min en el estado interdigestivo y es un regulador importante de los complejos motores migratorios (MMC) (fig. 26-24), los cuales controlan la motilidad gastrointestinal entre comidas. Al contrario, cuando se ingiere un alimento se suprime la secreción de motilina hasta concluir la digestión y la absorción. El antibiótico eritromicina se une a los receptores de motilina, y los derivados de este compuesto pueden ser útiles para tratar a los pacientes con motilidad gastrointestinal reducida.

SOMATOSTATINA

Ésta, la hormona inhibidora de la hormona del crecimiento que originalmente se aisló en el hipotálamo, es secretada como una sustancia paracrina por las células D de los islotes pancreáticos (cap. 21) y por las células D similares en la mucosa del tubo digestivo. Se encuentra en los tejidos de dos formas, como somatostatina 14 y como somatostatina 28, y las dos son secretadas. La somatostatina inhibe la secreción de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, péptido inhibidor gástrico, secretina y motilina. Su secreción es estimulada por el ácido presente en el lumen y probablemente funciona de una manera paracrina al mediar la inhibición de la secreción de gastrina generada por ácido. También

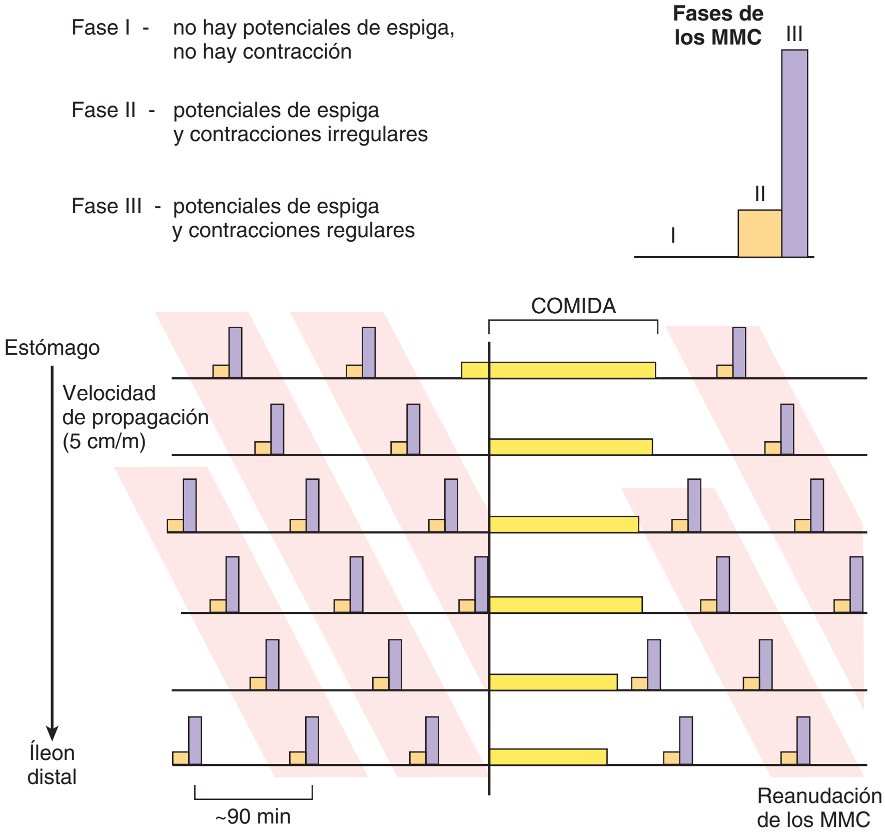

Fase I - no hay potenciales de espiga, no hay contracción
Fase II - potenciales de espiga y contracciones irregulares
Fase III - potenciales de espiga y contracciones regulares
Fases de los MMC
I
II
III
COMIDA
Estómago
Velocidad de propagación (5 cm/m)
Íleon distal
~90 min
Reanudación de los MMC

FIGURA 26-24 **Complejos motores migratorios (MMC).** Obsérvese que los complejos se desplazan por todo el tubo digestivo a una velocidad constante durante el ayuno, que se inhiben por completo tras una comida y que se reanudan 90 a 120 min después de la comida. (Con autorización de Chang EB, Sitrin MD, Black DD: *Gastrointestinal, Hepatobiliary, and Nutritional Physiology*. Lippincott-Raven, 1996.)

inhibe la secreción exocrina pancreática; la liberación de ácido gástrico y la motilidad; la contracción de la vesícula biliar, así como la absorción de glucosa, aminoácidos y triglicéridos.

OTROS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

PÉPTIDO YY

En el capítulo 21, se describe la estructura del péptido YY. Éste impide la secreción de ácido gástrico y la motilidad y quizá sea el péptido inhibidor gástrico (fig. 26-23). Su liberación por el yeyuno es estimulada por los lípidos.

OTROS

La **grelina** es secretada principalmente por el estómago, y al parecer desempeña una función importante en el control central de la ingestión de alimento. También estimula la secreción de hormona del crecimiento por su acción directa sobre los receptores en la hipófisis (cap. 24).

La **sustancia P** (cuadro 26-6) se encuentra en las células endocrinas y nerviosas del tubo digestivo y puede entrar en la circulación sanguínea. Aumenta la motilidad del intestino delgado. El neurotransmisor **péptido liberador de gastrina** contiene 27 residuos de aminoácido, y los 10 residuos de aminoácido en su carboxil-terminal son casi idénticos a los de la **bombesina** de anfibio. Se presenta en las terminaciones del nervio vago que terminan en las células G, y es el neurotransmisor generador de los incrementos de la secreción de gastrina mediados por el vago. El **glucagon** proveniente del tubo digestivo puede intervenir (por lo menos en parte) en la hiperglucemia observada después de una pancreatectomía.

La **guanilina** es un polipéptido digestivo que se une a la guanilil ciclasa. Está constituido por 15 residuos de aminoácidos (cuadro 26-6) y es secretado por las células de la mucosa intestinal. La estimulación de dicha ciclasa aumenta la concentración de 3´,5´-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y éste, a su vez, produce mayor secreción de cloruros hacia la luz intestinal. La guanilina al parecer posee acción paracrina predominante y es elaborada en las células ubicadas desde el píloro hasta el recto. En un ejemplo interesante de mimetismo molecular, la enterotoxina termoestable de algunas cepas de *E. coli* productoras de diarrea, tiene una estructura muy similar a la guanilina y activa los receptores de guanilina en el intestino. Tales receptores también se hallan en riñones, hígado y sistema reproductor de la mujer; la guanilina quizá posea un efecto endocrino en la regulación del desplazamiento de líquido en estos tejidos y, sobre todo, para integrar las acciones del intestino y los riñones.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Dos redes principales de fibras nerviosas son intrínsecas al tubo digestivo: el **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach), situado entre la capa externa de músculo longitudinal y la media de músculo circular, y el **plexo submucoso** (plexo de Meissner), ubicado entre la capa circular media y la mucosa (fig. 26-1). En conjunto, estas neuronas constituyen el **sistema nervioso entérico**. El sistema contiene unas 100 millones de neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas en el ser humano, dado que muchas se encuentran en toda la médula espinal, y el sistema probablemente se visualiza mejor como una parte desplazada del sistema nervioso central (SNC) que se ocupa de la regulación de la función digestiva. A veces aquél se designa con el término “pequeño cerebro” por este motivo. Está conectado con el sistema nervioso central mediante fibras parasimpáticas y simpáticas, pero puede funcionar de manera autónoma sin estas conexiones (véase adelante). El plexo mientérico inerva las capas de músculo liso longitudinal y circular, y se ocupa principalmente del control motor, en tanto el plexo submucoso inerva el epitelio glandular, las células endocrinas intestinales y los vasos sanguíneos de la submucosa e interviene principalmente en el control de la secreción intestinal. Los neurotransmisores en el sistema son la acetilcolina, las aminas noradrenalina y serotonina, el ácido aminobutírico γ (GABA), la purina trifosfato de adenosina (ATP), los gases óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO) y muchos diferentes péptidos y polipéptidos (cuadro 26-8). Algunos de tales péptidos generan una acción paracrina y algunos ingresan al torrente circulatorio, convirtiéndose en hormonas. No es de sorprender que la mayoría de ellos también se encuentren en el cerebro.

INERVACIÓN EXTRÍNSECA

El intestino recibe una inervación extrínseca doble del sistema nervioso autónomo con acción colinérgica parasimpática, la cual

CUADRO 26-8 Principales péptidos hallados en el sistema nervioso entérico

CGRP
CCK
Endotelina-2
Encefalinas
Galanina
GRP
Neuropéptido Y
Neurotensina
Péptido YY
PACAP
Somatostatina
Sustancia P
TRH
VIP

CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CCK, colecistocinina; GRP, péptido liberador de gastrina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; VIP, péptido intestinal vasoactivo; PACAP, activador de la adenilato ciclasa hipofisaria.

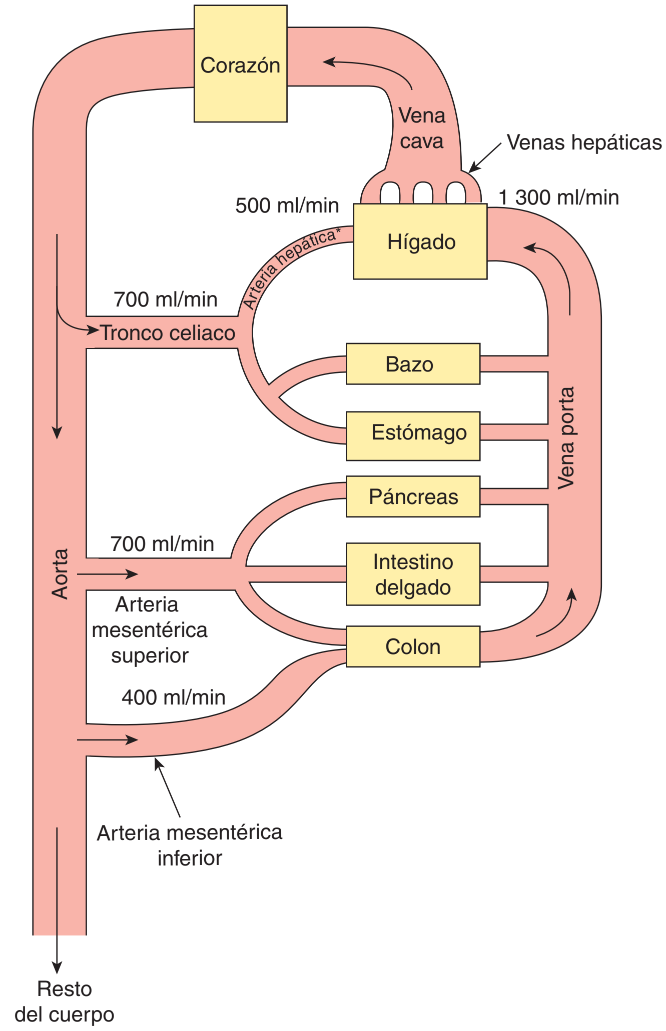
por lo general aumenta la actividad del músculo liso intestinal y reduce la actividad noradrenérgica simpática a la vez que produce la contracción de los esfínteres. Las fibras parasimpáticas preganglionares constan de unas 2 000 eferentes vagales y otras eferentes en los nervios sacros. Casi siempre terminan en células nerviosas colinérgicas de los plexos mientérico y submucoso. Las fibras simpáticas son posganglionares, pero muchas de ellas concluyen su trayecto en neuronas colinérgicas posganglionares, donde la noradrenalina que secretan inhibe la secreción de acetilcolina al activar los receptores presinápticos α_2. En apariencia, otras fibras simpáticas terminan directamente en las células de músculo liso intestinal. En el capítulo 5, se describen las propiedades eléctricas del músculo liso intestinal. Se conocen otras fibras que inervan los vasos sanguíneos, con producción de vasoconstricción. Al parecer los vasos sanguíneos intestinales están provistos de una inervación doble: tienen una inervación noradrenérgica extrínseca y otra intrínseca de las fibras del sistema nervioso entérico. El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico son algunos de los mediadores en la inervación intrínseca, lo cual quizás, entre otras cosas, es la causa de la hiperemia concomitante en la digestión de los alimentos. No se ha establecido si los vasos sanguíneos poseen una inervación colinérgica adicional.

CIRCULACIÓN GASTROINTESTINAL (ESPLÁCNICA)

Un comentario final y general que debe hacerse sobre el sistema digestivo, tiene que ver con las características circulatorias singulares de éste. El flujo sanguíneo a estómago, intestinos, páncreas e hígado está dispuesto en una serie de circuitos paralelos, y toda la sangre de intestinos y páncreas drena a través de la vena porta hacia el hígado (fig. 26-25). La sangre de intestinos, páncreas y bazo drena a través de la vena porta hepática hacia el hígado y desde este órgano, a través de las venas hepáticas, hasta la vena cava inferior. Vísceras e hígado reciben alrededor de 30% del gasto cardiaco a través del tronco celiaco y las arterias mesentéricas superior e inferior. El órgano hepático recibe alrededor de 1 300 ml/min de la vena porta y 500 ml/min de la arteria hepática durante el ayuno, en tanto el riego portal aumenta todavía más después de las comidas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El sistema digestivo se desarrolló como una vía de acceso para permitir la absorción controlada de nutrimentos en los organismos multicelulares. Tiene una continuidad funcional con el medio externo y es defendido por un sistema inmunitario de la mucosa bien desarrollado. No obstante, el intestino casi siempre vive en armonía con una microflora comensal extensa, sobre todo en el colon.
- Las secreciones digestivas sirven para modificar clínicamente los componentes de las comidas (en concreto, las macromoléculas) de manera que sus componentes puedan absorberse a través del epitelio. Los elementos constitutivos de los alimentos están sujetos a la acción sucesiva de la saliva, el jugo gástrico, el jugo pancreático y la bilis, los cuales contienen enzimas, iones, agua y otros compuestos especializados.



*Las ramas de la arteria hepática también riegan al estómago, el páncreas y el intestino delgado

FIGURA 26-25 Esquema de la circulación esplácnica en estado de ayuno. Obsérvese que incluso durante este último, el hígado recibe la mayor parte de su riego a través de la vena porta.

- El intestino y los órganos que drenan hacia éste generan unos 8 L de líquido al día, los cuales se añaden al agua consumida con los alimentos y las bebidas. La mayor parte de este líquido se reabsorbe, dejando sólo alrededor de 200 ml que se pierden en las heces. La secreción y la absorción de líquido dependen del transporte epitelial activo de iones o nutrimentos o ambos.
- Las funciones del sistema digestivo son reguladas de una manera integrada por mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos. Las hormonas y los factores paracrinos son liberados por células enteroendocrinas en respuesta a señales que coinciden con la ingestión de las comidas.
- El sistema nervioso entérico transmite la información desde el sistema nervioso central hasta el tubo digestivo, pero también a menudo puede activar las respuestas programadas de la secreción y la motilidad de una manera autónoma.
- El intestino tiene una circulación singular, por lo cual la mayor parte de su flujo venoso de salida no regresa directamente al corazón, sino más bien es dirigido al principio al hígado a través de la vena porta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El agua se absorbe en yeyuno, íleon y colon y se excreta en las heces. Señale en orden descendente la cantidad de agua absorbida o eliminada en los siguientes elementos.
   A) colon, yeyuno, íleon, heces
   B) heces, colon, íleon, yeyuno
   C) yeyuno, íleon, colon, heces
   D) colon, íleon, yeyuno, íleon
   E) heces, yeyuno, íleon, colon

2. Los fármacos y las toxinas que aumentan el contenido de cAMP de la mucosa intestinal producen diarrea porque
   A) aumentan el cotransporte de sodio-potasio en el intestino delgado
   B) incrementan la secreción de potasio en el colon
   C) inhiben la absorción de potasio en las criptas de Lieberkühn
   D) aumentan la absorción de sodio en el intestino delgado
   E) incrementan la secreción de cloruro hacia la luz intestinal

3. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones tendría muy probablemente un paciente con un tumor secretor de cantidades anómalas de gastrina (gastrinoma)?
   A) disminución de la exocitosis de la célula principal
   B) úlcera duodenal
   C) aumento del pH gástrico en el periodo interdigestivo
   D) menor frecuencia de reflujo gastroesofágico
   E) absorción deficiente de proteínas

4. ¿Cuál de los siguientes tiene el pH más alto?
   A) jugo gástrico
   B) bilis hepática
   C) jugo pancreático
   D) saliva
   E) secreciones de las glándulas intestinales

5. ¿Cuál de los siguientes no se produciría por una pancreatectomía total?
   A) deficiencia de vitamina E
   B) hiperglucemia
   C) acidosis metabólica
   D) aumento de peso
   E) disminución de la absorción de aminoácidos

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Baron TH, Morgan DE: Current concepts: Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999;340:1412.

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.

Bengmark S: Econutrition and health maintenance—A new concept to prevent GI inflammation, ulceration, and sepsis. Clin Nutr 1996;15:1.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001; 294:1861.

Go VLW, et al: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. Raven Press, 1993.

Hersey SJ, Sachs G: Gastric acid secretion. Physiol Rev 1995;75:155.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Hunt RH, Tytgat GN (editors): *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Kluwer Academic, 2000.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Johnston DE, Kaplan MM: Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 1993;328:412.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: Mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 2002;82:245.

Lamberts SWJ, et al: Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246.

Lewis JH (editor): *A Pharmacological Approach to Gastrointestinal Disorders*. Williams & Wilkins, 1994.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Montecucco C, Rappuoli R: Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:457.

Nakazato M: Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. J Gastroenterol 2001; 36:219.

Rabon EC, Reuben MA: The mechanism and structure of the gastric H^+, K^+-ATPase. Annu Rev Physiol 1990;52:321.

Sachs G, Zeng N, Prinz C: Pathophysiology of isolated gastric endocrine cells. Annu Rev Physiol 1997;59:234.

Sellin JH: SCFAs: The enigma of weak electrolyte transport in the colon. News Physiol Sci 1999;14:58.

Specian RD, Oliver MG: Functional biology of intestinal goblet cells. Am J Med 1991;260:C183.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

Walsh JH (editor): *Gastrin*. Raven Press, 1993.

Williams JA, Blevins GT Jr: Cholecystokinin and regulation of pancreatic acinar cell function. Physiol Rev 1993;73:701.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888.

Wright EM: The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

Young JA, van Lennep EW: *The Morphology of Salivary Glands*. Academic Press, 1978.

Zoetendal EG et al: Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: A review. J Nutr 2004;134:465.

CAPÍTULO

27

Digestión, absorción y principios nutricionales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender de qué manera los nutrimentos llegan al organismo y los procesos químicos necesarios para convertirlos en compuestos apropiados para su absorción.
- Enumerar los principales carbohidratos alimentarios y definir los procesos que tienen lugar en la luz y en el borde en cepillo del intestino para producir monosacáridos absorbibles, lo mismo que los mecanismos de transporte que permiten la absorción de estas moléculas hidrófilas.
- Comprender el proceso de asimilación de las proteínas y los aspectos en los cuales es equiparable, y converge, con el de los carbohidratos.
- Definir los procesos graduales de la ingestión y la absorción de los lípidos, el papel de los ácidos biliares para solubilizar los productos de la lipólisis y las consecuencias de la absorción deficiente de las grasas.
- Identificar la fuente y las funciones de los ácidos grasos de cadena corta en el colon.
- Delimitar los mecanismos de la absorción de las vitaminas y los minerales.
- Comprender los principios básicos del metabolismo energético y la nutrición.

INTRODUCCIÓN

El sistema digestivo es la vía de entrada a través de la cual las sustancias nutritivas, las vitaminas, los minerales y los líquidos entran en el organismo. Las proteínas, las grasas y los carbohidratos complejos son degradados en unidades absorbibles (**digeridos**), sobre todo en el intestino delgado. Los productos de la digestión y las vitaminas, los minerales y el agua cruzan la mucosa y entran en la linfa o en la sangre (**absorción**). Los procesos de digestión y absorción son el tema de este capítulo.

La digestión de las principales partículas alimenticias es un proceso ordenado que implica la acción de un gran número de **enzimas digestivas** (cuadro 27-1). Las enzimas de las glándulas salivales atacan a los carbohidratos (y los lípidos en algunas especies); las enzimas gástricas atacan a las proteínas y a las grasas; las enzimas de la porción exocrina del páncreas atacan a los carbohidratos, proteínas, lípidos, DNA y RNA. Otras enzimas que completan el proceso digestivo se encuentran en las membranas luminales y en el citoplasma de las células que revisten el intestino delgado. La acción de las enzimas es facilitada por el ácido clorhídrico que secreta el estómago y por la bilis que secreta el hígado.

La mayor parte de las sustancias pasan desde la luz intestinal hasta los enterocitos y luego salen de ellos hacia el líquido intersticial. Los procesos que se ocupan del desplazamiento a través de la membrana de la célula luminal suelen ser muy diferentes de los que intervienen en el movimiento a través de las membranas de las células basales y laterales hacia el líquido intersticial.

CUADRO 27-1 **Transporte normal de sustancias por el intestino y ubicación de la absorción o secreción máximas**[a]

	Intestino delgado			
Absorción de:	**Alto**[b]	**Medio**	**Bajo**	**Colon**
Carbohidratos (glucosa, galactosa, etc.)	++	+++	++	0
Aminoácidos	++	++	++	0
Vitaminas hidrosolubles y liposolubles con excepción de la vitamina B_{12}	+++	++	0	0
Betaína, dimetilglicina y sarcosina	+	++	++	?
Anticuerpos en recién nacidos	+	++	+++	?
Pirimidinas (timidina y uracilo)	+	+	?	?
Absorción de ácidos grasos de cadena larga y conversión en triglicéridos	+++	++	+	0
Ácidos biliares	+	+	+++	
Vitamina B_{12}	0	+	+++	0
Na^+	+++	++	+++	+++
K^+	+	+	+	Sec
Ca^{2+}	+++	++	+	?
Fe^{2+}	+++	+	+	?
Cl^-	+++	++	+	+
SO_4^{2-}	++	+	0	?

[a] La cantidad de absorción se expresa en grados de + a +++. Sec, secretado cuando el K^+ luminal está bajo.

[b] El intestino delgado alto se refiere principalmente al yeyuno, aunque el duodeno es similar en la mayoría de los casos estudiados (con la notable excepción de que el duodeno secreta HCO_3^- y muestra escasa absorción neta o secreción de NaCl).

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN: CARBOHIDRATOS

DIGESTIÓN

Los principales carbohidratos de la alimentación son polisacáridos, disacáridos y monosacáridos. Los almidones (polímeros de glucosa) y sus derivados son los únicos polisacáridos que son digeridos en cierta medida en el tubo digestivo humano. La amilopectina, que constituye 80 a 90% del almidón alimentario, es una molécula ramificada, en tanto que la amilosa es una cadena lineal que sólo tiene enlaces 1:4α (fig. 27-1). También se ingieren los disacáridos **lactosa** (glúcido de la leche) y **sacarosa** (azúcar de mesa) junto con los monosacáridos fructosa y glucosa.

En la boca el almidón es degradado por la amilasa α salival. Sin embargo, el pH óptimo para esta enzima es 6.7 y su acción es inhibida por el jugo gástrico ácido cuando el alimento entra en el estómago. En el intestino delgado, tanto la amilasa α salival como la pancreática también actúan sobre los polisacáridos ingeridos. La amilasa α salival y la pancreática hidrolizan los enlaces 1:4α pero respetan los enlaces 1:6α y los enlaces terminales 1:4α. En consecuencia, los productos terminales de la digestión de la amilasa α son los oligosacáridos: el disacárido **maltosa**; el trisacárido **maltotriosa**; y las **dextrinas límite** α, polímeros de glucosa que contienen un promedio de ocho moléculas de glucosa con enlaces 1:6α (fig. 27-1).

Los oligosacáridos que intervienen en la digestión adicional de derivados de almidón están situados en el borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado (fig. 27-1). Algunas de estas enzimas tienen más de un sustrato. La **isomaltasa** interviene principalmente en la hidrólisis de los enlaces 1:6α. Junto con la **maltasa y la sacarasa**, también desdobla maltotriosa y maltosa. La sacarasa y la isomaltasa al principio son sintetizadas como una sola cadena de glucoproteína que es insertada en la membrana del borde en cepillo, la cual después es hidrolizada por las proteasas pancreáticas en subunidades de sacarasa e isomaltasa.

La sacarasa hidroliza la sacarosa en una molécula de glucosa y una de fructosa. Además, en el borde en cepillo hay dos disacaridasas: la **lactasa**, que hidroliza lactosa para formar glucosa y galactosa, y la **trealasa**, que hidroliza la trealosa, un dímero de glucosa de enlace 1:1α, en dos moléculas de glucosa.

La deficiencia de una o más de las oligosacaridasas del borde en cepillo puede ser causa de diarrea, meteorismo y flatulencia tras la ingestión de carbohidratos (recuadro clínico 27-1). La diarrea se debe a un aumento en el número de moléculas de oligosacárido osmóticamente activas que permanecen en la luz intestinal, lo que hace que aumente el volumen del contenido intestinal. En el colon, las bacterias desdoblan algunos de los oligosacáridos, incrementando más el número de partículas osmóticamente activas. El meteorismo y la flatulencia se deben a la producción de gas (CO_2 y H_2) por los residuos de disacáridos en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

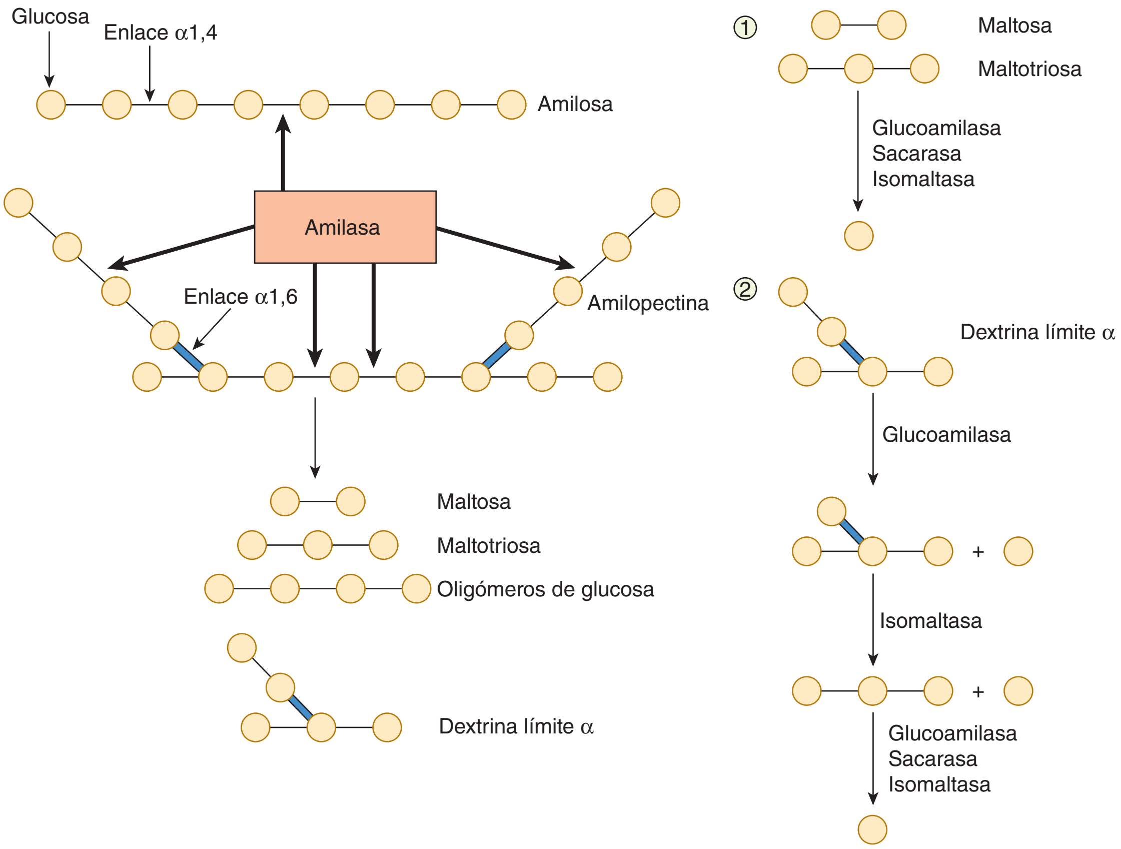


FIGURA 27-1 **Izquierda:** estructura de la amilosa y la amilopectina, que son polímeros de glucosa (señalada con círculos). Estas moléculas son parcialmente digeridas por la enzima amilasa, generando los productos que se muestran en la base de la figura. **Derecha:** hidrolasas del borde en cepillo que intervienen en la digestión sucesiva de los productos de la digestión luminal de los almidones (1, oligómeros lineales; 2, dextrinas de límite alfa).

ABSORCIÓN

Las hexosas son absorbidas rápidamente a través de la pared del intestino delgado (cuadro 27-1). Prácticamente todas las hexosas son eliminadas antes de que los residuos de una comida lleguen a la porción terminal del íleon. Las moléculas de carbihidratos pasan desde las células de la mucosa hasta la sangre de los capilares para verterse luego en la vena porta.

El transporte de casi todas las hexosas depende del Na^+ presente en la luz intestinal; una concentración elevada de Na^+ en la superficie mucosa de las células facilita la afluencia hacia las células epiteliales en tanto que una concentración baja la inhibe. Esto se debe a que la glucosa y el Na^+ comparten el mismo **cotransportador**, o cotransportador unidireccional (**simporte**), el **transportador de glucosa dependiente de sodio** (SGLT, cotransportador de Na^+ y glucosa) (fig. 27-2). Los miembros de esta familia de transportadores, SGLT 1 y SGLT 2, son parecidos a los transportadores de glucosa que intervienen en la difusión facilitada (cap. 21) porque cruzan la membrana celular 12 veces y tienen sus grupos terminales $-COOH$ y $-NH_2$ en la superficie citoplásmica de la membrana. Sin embargo, no existe ninguna homología con la serie de transportadores del transportador de glucosa (GLUT). El sistema SGLT 1 interviene en la absorción de la glucosa alimentaria en el intestino. El transportador relacionado, SGLT 2 interviene en el transporte de glucosa fuera de los túbulos renales (cap. 38).

Dado que la concentración intracelular de Na^+ es baja en las células intestinales igual que en otras células, el Na^+ se desplaza a favor de su gradiente de concentración. La glucosa se mueve con el Na^+ y es liberada en la célula (fig. 27-2). El Na^+ es transportado hacia los espacios intercelulares laterales, y la glucosa es transportada por GLUT 2 hacia el intersticio y desde ahí hasta los capilares. Por consiguiente, el transporte de glucosa constituye un ejemplo de transporte activo secundario (cap. 2), la energía para el transporte de glucosa se obtiene de manera indirecta, por el transporte activo del Na^+ fuera de la célula. Esto mantiene el gradiente de concentración a través del borde luminal de la célula, de manera que entra una mayor cantidad de Na^+ y en consecuencia más glucosa. Cuando existen defectos congénitos en el cotransportador de Na^+/glucosa, la **absorción deficiente de glucosa/galactosa** produce diarrea grave que a menudo es mortal si estos carbohidratos no se eliminan pronto de la dieta. El empleo de glucosa y sus polímeros para retener Na^+ en las enfermedades diarreicas fue descrito en el capítulo 26.

El sistema SGLT 1 también transporta galactosa, pero la fructosa utiliza un mecanismo diferente. Su absorción es independiente del Na^+ o del transporte de glucosa y galactosa; es transportada más bien mediante difusión facilitada desde la luz intestinal hasta los enterocitos por el GLUT 5 y fuera de los enterocitos hacia el intersticio por el GLUT 2. Parte de la fructosa es convertida en glucosa en las células de la mucosa.

RECUADRO CLÍNICO 27-1

Intolerancia a la lactosa

En la mayoría de los mamíferos y en muchas razas humanas, la actividad de la lactasa intestinal es considerable al nacer, luego declina a bajos niveles durante la infancia y la edad adulta. Las bajas concentraciones de lactasa se relacionan con intolerancia a la leche (**intolerancia a la lactosa**). La mayoría de los europeos y sus descendientes estadounidenses retienen suficiente actividad de la lactasa intestinal en la vida adulta. La frecuencia de la deficiencia de lactasa en Europa del Norte y Occidental es de sólo 15%, aproximadamente. Sin embargo, la frecuencia en sujetos de raza negra, indios americanos, asiáticos y poblaciones mediterráneas es de 70 a 100%. Cuando estas personas ingieren productos lácteos, no pueden digerir la lactosa de manera suficiente de modo que se producen síntomas como meteorismo, dolor, flatulencia y diarrea por los osmoles no absorbidos que son digeridos ulteriormente por las bacterias colónicas. La intolerancia a la leche puede mitigarse mediante la administración de preparados comerciales de lactasa, pero es costoso. El yogur es mejor tolerado que la leche en los individuos con intolerancia en virtud de que contiene su propia lactasa bacteriana.

La insulina tiene escaso efecto sobre el transporte intestinal de los carbohidratos. En este sentido, la absorción intestinal se parece a la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales de los riñones (cap. 38). En ninguno de los dos procesos es necesaria la fosforilación, y los dos básicamente son normales en los diabéticos pero son deprimidos por el fármaco florizina. La tasa máxima de absorción de la glucosa en el intestino es de 120 g/h, aproximadamente.

PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS

La digestión de las proteínas comienza en el estómago, donde las pepsinas fraccionan algunos de los enlaces peptídicos. Al igual que muchas de las demás enzimas que se ocupan de la digestión, las pepsinas se secretan como precursores inactivos (**proenzimas**) y se activan en el tubo digestivo. Los precursores de la pepsina se denominan pepsinógenos y son activados por el ácido gástrico. La mucosa gástrica humana contiene diversos pepsinógenos relacionados, que pueden dividirse en dos grupos inmunohistoquímicamente diferentes, pepsinógeno I y pepsinógeno II. El

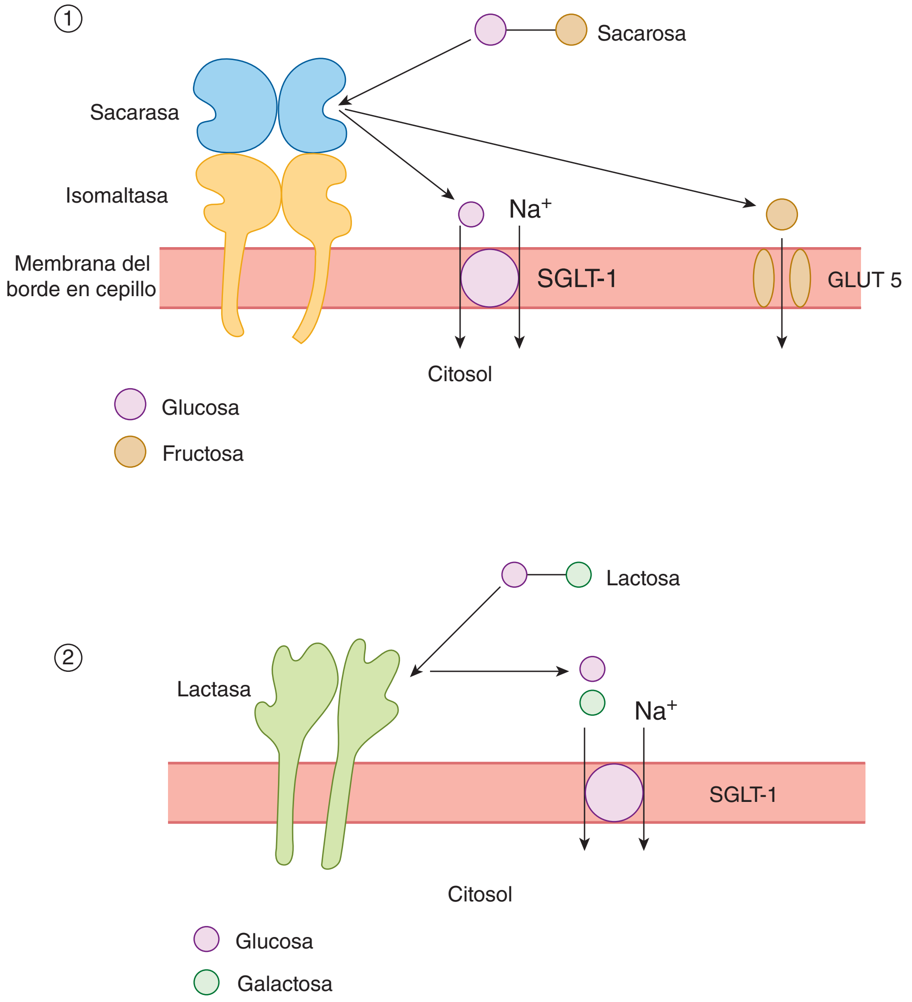


FIGURA 27-2 **Digestión en el borde en cepillo y asimilación de los disacáridos sacarosa (esquema 1) y lactosa (esquema 2).** SGLT-1, cotransportador de sodio y glucosa-1.

pepsinógeno I se encuentra sólo en las regiones secretoras de ácido, en tanto que el pepsinógeno II también se encuentra en la región pilórica. La secreción máxima de ácido se correlaciona con las concentraciones de pepsinógeno I.

Las pepsinas hidrolizan los enlaces presentes entre los aminoácidos aromáticos como la fenilalanina o la tirosina y un segundo aminoácido, de manera que los productos de la digestión péptica son polipéptidos de muy diversos tamaños. Puesto que las pepsinas tienen un pH óptimo de 1.6 a 3.2, su acción se termina cuando el contenido gástrico se mezcla con el jugo pancreático alcalino presente en el duodeno y el yeyuno. El pH del contenido intestinal en el bulbo duodenal es de 2.0 a 4.0 pero en el resto del duodeno es de casi 6.5.

En el intestino delgado, los polipéptidos formados por la digestión gástrica se digieren más por las poderosas enzimas proteolíticas del páncreas y la mucosa intestinal. La tripsina, las quimotripsinas y la elastasa actúan sobre los enlaces peptídicos interiores de las moléculas peptídicas y se denominan **endopeptidasas**. La formación de las endopeptidasas activas a partir de sus precursores inactivos sólo ocurre cuando han llegado a su sitio de acción, a consecuencia de la acción de la hidrolasa del borde en cepillo, la **enterocinasa** (fig. 27-3). Las potentes enzimas desdobladoras de proteína presentes en el jugo pancreático son secretadas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno es convertido en la enzima activa tripsina por la **enterocinasa** cuando el jugo pancreático entra en el duodeno. La enterocinasa contiene 41% de polisacárido, y este elevado contenido de polisacárido al parecer evita que se digiera a sí misma antes de ejercer su efecto. La tripsina convierte los quimotripsinógenos en quimotripsinas y otras proenzimas en enzimas activas (fig. 27-3). La tripsina también puede activar al tripsinógeno, por tanto, una vez que se forma algo de tripsina, ocurre una reacción en cadena autocatalítica. La deficiencia de enterocinasa se presenta como una anomalía congénita y desencadena una desnutrición proteínica.

Las carboxipeptidasas del páncreas son **exopeptidasas** que hidrolizan los aminoácidos en los extremos carboxilo de los polipéptidos (fig. 27-4). Algunos aminoácidos libres son liberados en la luz intestinal, pero otros se liberan en la superficie celular por las aminopeptidasas, las carboxipeptidasas, las endopeptidasas y las dipeptidasas presentes en el borde en cepillo de las células de la mucosa. Algunos dipéptidos y tripéptidos son transportados activamente hacia las células intestinales y son hidrolizados por las peptidasas intracelulares de manera que los aminoácidos entran en la circulación sanguínea. En consecuencia, la digestión final para formar aminoácidos ocurre en tres lugares: la luz intestinal, el borde en cepillo y el citoplasma de las células de la mucosa.

ABSORCIÓN

Por lo menos siete sistemas de transporte diferente llevan aminoácidos hacia los enterocitos. Cinco de éstos necesitan Na^+ y aminoácidos de cotransporte así como Na^+ de una manera similar al cotransporte de Na^+ y glucosa (fig. 27-3). Dos de estos cinco sistemas también necesitan Cl^-. En los dos sistemas el transporte es independiente del Na^+.

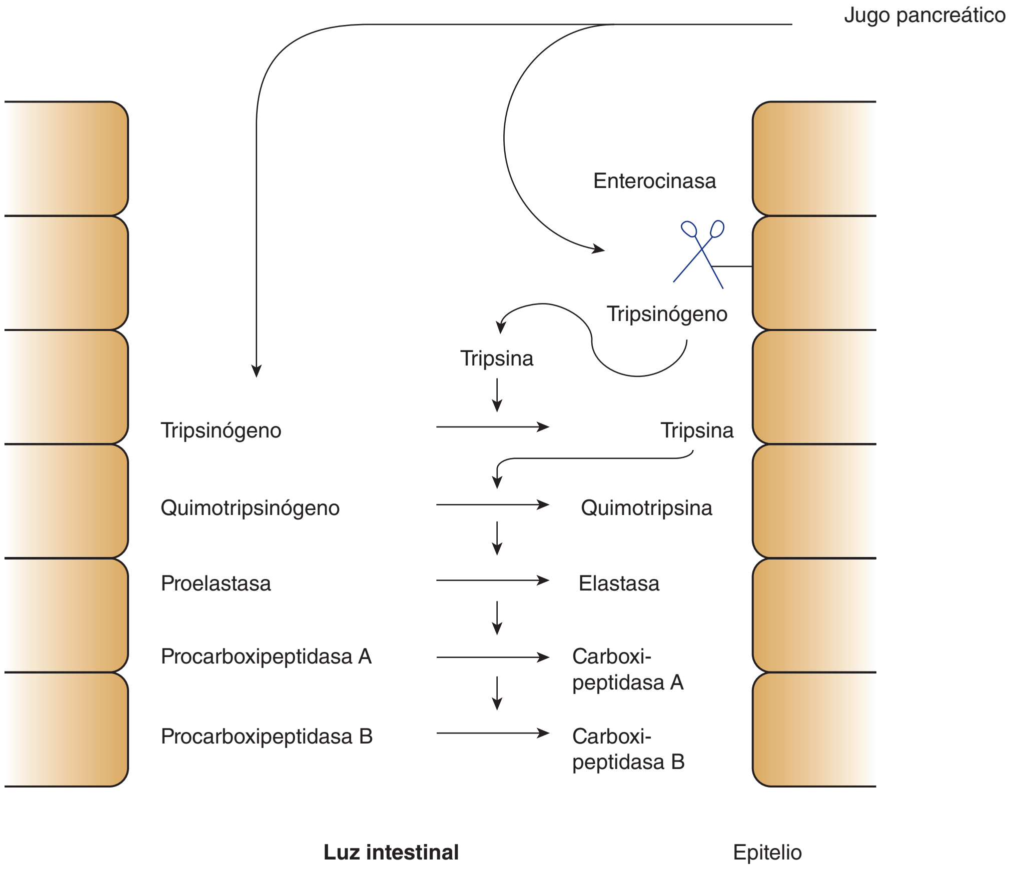


FIGURA 27-3 Mecanismo para evitar la activación de las proteasas pancreáticas hasta que llegan a la luz duodenal.

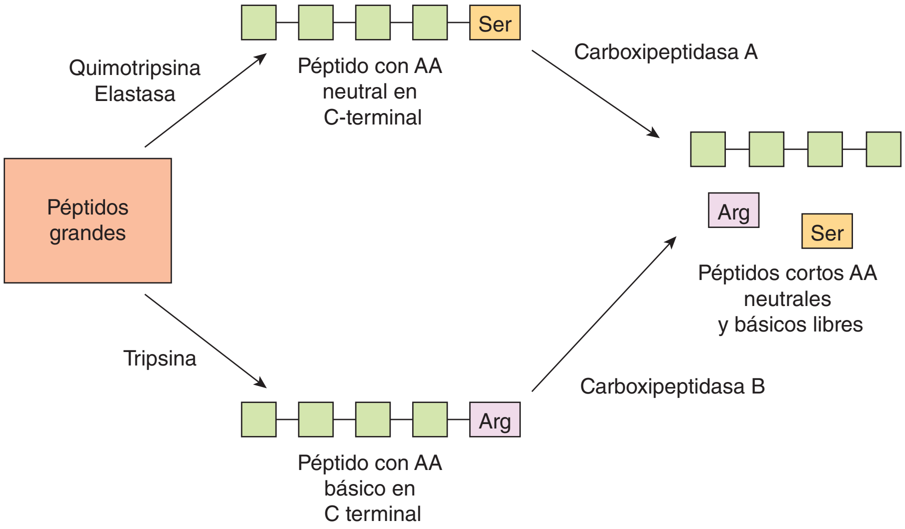

Péptidos grandes
Quimotripsina
Elastasa
Ser
Péptido con AA neutral en C-terminal
Carboxipeptidasa A
Tripsina
Arg
Péptido con AA básico en C terminal
Carboxipeptidasa B
Arg
Ser
Péptidos cortos AA neutrales y básicos libres

FIGURA 27-4 **Digestión luminal de los péptidos por las endopeptidasas y las exopeptidasas pancreáticas.** Se muestran en cuadros los aminoácidos individuales.

Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados hacia los enterocitos por un sistema conocido como PepT1 (o transportador del péptido 1) que depende de H^+ en vez de Na^+ (fig. 27-5). Hay muy poca absorción de péptidos más grandes. En los enterocitos, los aminoácidos liberados de los péptidos por la hidrólisis intracelular más los aminoácidos que se absorben de la luz intestinal y del borde en cepillo son transportados fuera de los enterocitos a lo largo de sus bordes basolaterales al menos por cinco sistemas de transporte. Desde allí, entran a la sangre portal hepática.

La absorción de los aminoácidos es rápida en el duodeno y en el yeyuno pero lenta en el íleon. Aproximadamente 50% de la proteína digerida proviene de los alimentos ingeridos, 25% de las proteínas presentes en los jugos digestivos y 25% de las células de la mucosa descamadas. Sólo 2 a 5% de la proteína presente en el intestino delgado escapa de la digestión y de la absorción. Parte de ésta es digerida tarde o temprano por la acción de las bacterias del colon. Casi toda la proteína que se encuentra en las heces no es de origen alimentario, más bien se deriva de bacterias y de residuos celulares. Hay datos indicativos de que las actividades de las peptidasas del borde en cepillo y del citoplasma de las células de la mucosa aumentan cuando se reseca parte del íleo y que se alteran de manera independiente durante el ayuno. Por consiguiente, estas enzimas al parecer son objeto de una regulación homeostática. En el ser humano, un defecto congénito del mecanismo que transporta los aminoácidos neutrales en el intestino y los túbulos renales produce la **enfermedad de Hartnup**. Un defecto congénito del transporte de los aminoácidos básicos produce **cistinuria**. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no experimenta deficiencias nutricionales de estos aminoácidos en virtud de que el transporte de péptidos lo compensa.

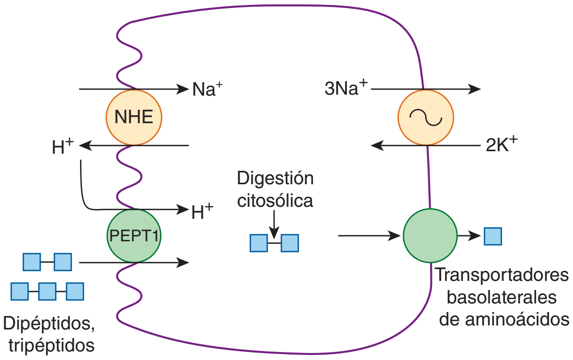


FIGURA 27-5 **Procesamiento de los péptidos cortos en las células epiteliales del intestino.** Los péptidos son absorbidos junto con el protón suministrado por un intercambiador apical de sodio/hidrógeno (NHE) por el transportador de péptido 1 (PepT1). Los péptidos absorbidos son digeridos por las proteasas citosólicas, y los aminoácidos que sobrepasan las necesidades de la célula epitelial son transportados hacia la circulación sanguínea por una serie de proteínas basolaterales de transporte.

En los lactantes, también se absorben cantidades moderadas de proteínas no digeridas. Los anticuerpos proteínicos presentes en el calostro materno en su mayor parte son inmunoglobulinas secretoras (IgA), cuya producción aumenta en la mama en las etapas finales del embarazo. Éstas cruzan el epitelio mamario mediante transcitosis y entran en la circulación del lactante desde el intestino, confiriendo una inmunidad pasiva contra las infecciones. La absorción es mediante endocitosis y exocitosis subsiguiente.

La absorción de proteína declina con la edad, pero los adultos siguen absorbiendo pequeñas cantidades. Las proteínas extrañas que entran en la circulación provocan la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre durante la entrada subsiguiente de una mayor cantidad de la misma proteína puede causar síntomas de alergia. Por consiguiente, la absorción de proteínas desde el intestino puede explicar la presentación de síntomas alérgicos después de consumir determinados alimentos. Se considera que la frecuencia de alergia a los alimentos en los niños es de hasta 8%. Algunos alimentos son más alergénicos que otros. Los crustáceos, los moluscos y el pescado son los alergenos frecuentes, y también son relativamente frecuentes las reacciones alérgicas a legumbres, leche de vaca y clara de huevo.

La absorción de antígenos proteínicos, sobre todo proteínas bacterianas y víricas, ocurre en las **células del micropliegue** grandes o **células M**, que son células especializadas del epitelio intestinal superpuestas a agregados de tejido linfoide (placas de

Peyer). Estas células transmiten los antígenos a las células linfoides y se activan los linfocitos. Los linfoblastos activados entran a la circulación, pero después regresan a la mucosa intestinal y a otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a la exposición subsiguiente al mismo antígeno. Esta **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante (cap. 3).

ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos son desdoblados a nucleótidos en el intestino por las nucleasas pancreáticas, y los nucleótidos son desdoblados a nucleósidos y ácido fosfórico por enzimas que al parecer están localizadas en las superficies luminales de las células de la mucosa. Los nucleósidos son desdoblados después en sus carbohidratos componentes y bases purina y pirimidina. Las bases se absorben mediante transporte activo.

LÍPIDOS

DIGESTIÓN DE LAS GRASAS

Las glándulas de Ebner, localizadas en la superficie dorsal de la lengua de algunas especies, secretan una lipasa lingual, en tanto que el estómago también secreta una lipasa (cuadro 27-1). Éstas tienen escasa importancia cuantitativa para la digestión de los lípidos a no ser en el contexto de una insuficiencia pancreática.

Por lo tanto, la mayor parte de la digestión de las grasas comienza en el duodeno, y la lipasa pancreática es una de las enzimas más importantes que interviene en este proceso. Esta enzima hidroliza los enlaces 1 y 3 de los triglicéridos (triacilgliceroles) con relativa facilidad pero actúa sobre los enlaces 2 a una velocidad muy lenta, de manera que los principales productos de su acción son los ácidos grasos libres y los 2-monoglicéridos (2-monoacilgliceroles). Su acción es sobre las grasas que se han emulsificado (véase más adelante). Su actividad es facilitada cuando una hélice anfipática que cubre el sitio activo como una tapa se dobla hacia atrás. La **colipasa** es una proteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 11 000, también es secretada en el jugo pancreático, y cuando esta molécula se une al dominio terminal –COOH de la lipasa pancreática, se facilita la apertura de la tapa. La colipasa es secretada en una proforma inactiva (cuadro 27-1) y es activada en la luz intestinal por la tripsina.

Se ha caracterizado otra lipasa pancreática que es activada por las sales biliares. Esta **esterasa de colesterol** de 100 000 kDa constituye alrededor de 4% de toda la proteína presente en el jugo pancreático. En los adultos, la lipasa pancreática tiene una actividad 10 a 60 veces mayor, pero a diferencia de la lipasa pancreática, esta lipasa activada por las sales biliares cataliza la hidrólisis de los ésteres de colesterol, ésteres de las vitaminas liposolubles y fosfolípidos, así como triglicéridos. La leche humana contiene una enzima muy similar.

Las grasas son relativamente insolubles, lo que limita su capacidad para cruzar la capa sedimentada y llegar a la superficie de las células de la mucosa. Sin embargo, son finamente emulsificadas en el intestino delgado por la acción detergente de las sales biliares, la lecitina y los monoglicéridos. Cuando está elevada la concentración de las sales biliares en el intestino, como sucede después de la contracción de la vesícula biliar, los lípidos y las sales biliares interactúan espontáneamente para formar **micelas** (fig. 26-16). Estos agregados cilíndricos, que se describen con más detalle en el capítulo 29, captan lípidos, y aunque es variable su concentración de lípidos, por lo general contienen ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol en sus centros hidrófobos. La formación micelar solubiliza más los lípidos y proporciona un mecanismo para su transporte hacia los enterocitos. Por consiguiente, las micelas se desplazan a través de su gradiente de concentración traspasando la capa inerte hacia el borde en cepillo de las células de la mucosa. Los lípidos se difunden fuera de las micelas y se mantiene una solución acuosa saturada de los lípidos en contacto con el borde en cepillo de las células de la mucosa (fig. 26-16).

ESTEATORREA

Los animales sometidos a pancreatectomía y los pacientes con enfermedades que destruyen la porción exocrina del páncreas tienen deposiciones grasosas, voluminosas y de color paja (**esteatorrea**) a consecuencia de las alteraciones de la digestión y la absorción de los lípidos. La esteatorrea se debe principalmente a la deficiencia de lipasa. Sin embargo, el ácido inhibe a la lipasa, y la falta de secreción alcalina por el páncreas también contribuye al disminuir el pH del contenido intestinal. En algunos casos, la hipersecreción de ácido gástrico puede causar esteatorrea. Otra causa de ésta es la reabsorción defectuosa de las sales biliares en la porción distal del íleon (cap. 29).

ABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Tradicionalmente se consideraba que los lípidos entraban en los enterocitos mediante difusión pasiva, pero en la actualidad algunas pruebas indican que en tal proceso intervienen sustancias transportadoras. En el interior de las células, los lípidos son esterificados con rapidez, manteniendo un gradiente de concentración favorable de la luz intestinal hacia las células (fig. 27-6). También existen transportadores que exportan determinados lípidos de regreso hacia la luz, limitando así su disponibilidad cuando se administran por vía oral. Este es el caso de los esteroles vegetales y también del colesterol.

El procesamiento de los ácidos grasos en los enterocitos depende de su tamaño. Los ácidos grasos que contienen menos de 10 a 12 átomos de carbono son lo suficientemente hidrosolubles para pasar a través del enterocito sin modificarse y son transportados activamente hacia la sangre de la vena porta. Circulan como ácidos grasos libres (no esterificados). Los ácidos grasos que contienen más de 10 a 12 átomos de carbono son demasiado insolubles para esto. Son reesterificados a triglicéridos en los enterocitos. Asimismo, parte del colesterol absorbido es esterificado. Los triglicéridos y los ésteres de colesterol son luego recubiertos con una capa de proteína, colesterol y fosfolípido para formar quilomicrones. Salen de la célula y entran en los linfáticos en virtud de que son demasiado grandes para pasar a través de las uniones entre las células endoteliales de los capilares (fig. 27-6).

En las células de la mucosa, la mayor parte de los triglicéridos se forma por la activación de los 2-monoglicéridos absorbidos, principalmente en el retículo endoplásmico liso. Sin embargo, parte del triglicérido se forma a partir de glicerofosfato, el cual, a su vez, es un producto del catabolismo de la glucosa.

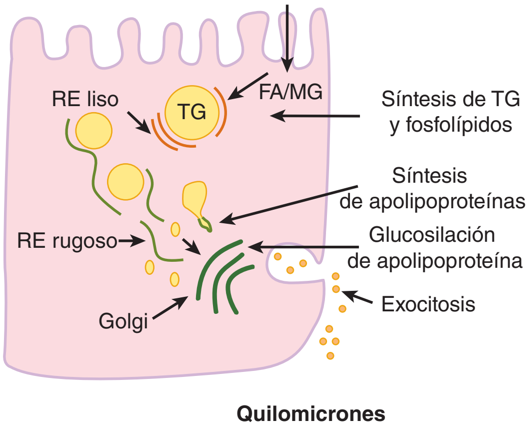

RE liso
TG
FA/MG
Síntesis de TG y fosfolípidos
Síntesis de apolipoproteínas
RE rugoso
Glucosilación de apolipoproteína
Exocitosis
Golgi
Quilomicrones

FIGURA 27-6 **Procesamiento intracelular de los productos de la digestión de los lípidos.** Los ácidos grasos (FA) absorbidos y los monoglicéridos (MG) son reesterificados para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico liso. Las apoproteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso son recubiertas alrededor de centros lipídicos y los quilomicrones resultantes son secretados desde el polo basolateral de las células epiteliales mediante exocitosis.

El glicerofosfato también es convertido en glicerofosfolípidos que participan en la formación de quilomicrones. La acilación de glicerofosfato y la formación de lipoproteínas ocurren en el retículo endoplásmico rugoso. Se añaden fracciones de carbohidrato a las proteínas en el aparato de Golgi, y los quilomicrones terminados son expulsados mediante exocitosis por las superficies basales o laterales de la célula.

La mayor absorción de ácidos grasos de cadena larga sucede en las porciones superiores del intestino delgado, pero también se absorben cantidades apreciables en el íleon. Con un consumo moderado de lípidos, se absorbe 95% o más de los lípidos ingeridos. Los procesos que intervienen en la absorción de las grasas no están completamente maduros al nacer, y los lactantes no absorben 10 a 15% de los lípidos. Por consiguiente, son más susceptibles a los efectos nocivos de los procesos patológicos que reducen la absorción de los lípidos.

ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN EL COLON

Cada vez se presta más atención a los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que se producen en el colon y se absorben en el mismo. Los SCFA son ácidos débiles de dos a cinco carbonos que tienen una concentración normal promedio de casi 80 mmol/L en la luz intestinal. Alrededor de 60% del total es acetato, 25% propionato y 15% butirato. Se forman por la acción de las bacterias colónicas sobre los carbohidratos complejos, los almidones resistentes y otros componentes de la fibra alimentaria, es decir, el material que no se digiere en el tubo digestivo alto y entra en el colon.

Los SCFA absorbidos son metabolizados y contribuyen en grado importante al consumo calórica total. Además, ejercen un efecto trófico sobre las células epiteliales del colon, combaten la inflamación y son absorbidos en parte por el intercambio de H^+, ayudando a mantener el equilibrio acidobásico. Los SCFA son absorbidos mediante transportadores específicos presentes en las células epiteliales del colon. Los SCFA también favorecen la absorción de Na^+, aunque no se ha establecido el mecanismo preciso para la absorción acoplada de Na^+-SCFA.

ABSORCIÓN DE VITAMINAS Y MINERALES

VITAMINAS

La absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K es deficiente cuando se deprime la absorción de las grasas a causa de la falta de enzimas pancreáticas o cuando no hay bilis en el intestino por obstrucción del colédoco. La mayor parte de las vitaminas son absorbidas en el segmento superior del intestino delgado, pero la vitamina B_2 se absorbe en el íleon. Esta vitamina se une al factor intrínseco, una proteína secretada por el estómago, y el complejo es absorbido a través de la mucosa ileal (cap. 26).

La absorción de vitamina B_{12} y la absorción de folato son independientes del Na^+, pero las siete vitaminas hidrosolubles restantes (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, pantotenato, biotina y ácido ascórbico) son absorbidas por portadores que son cotransportadores del Na^+.

CALCIO

Se absorbe un total de 30 a 80% del calcio ingerido. En el capítulo 23 se describe la absorción y su relación con el 1,25-dihidroxicolecalciferol. A través de este derivado de la vitamina D, la absorción de Ca^{2+} se ajusta a las necesidades del organismo; aumenta cuando existe una deficiencia y disminuye en el caso de exceso. La absorción de calcio también es facilitada por la proteína. Es inhibida por los fosfatos y los oxalatos en virtud de que estos aniones forman sales insolubles con el Ca^{2+} en el intestino. La absorción de magnesio también es facilitada por la proteína.

HIERRO

En los adultos, la cantidad de hierro que se pierde del organismo es relativamente pequeña. Las pérdidas por lo general no son reguladas y las reservas totales de hierro del organismo son controladas por los cambios en la rapidez con la que se absorben desde el intestino. Los individuos del género masculino pierden alrededor de 0.6 mg/día, en gran parte a través de las heces. Las mujeres tienen una pérdida mayor que es variable y que promedia alrededor del doble de este valor a causa de la eliminación de hierro adicional que ocurre durante la menstruación. El consumo diario promedio de hierro en Estados Unidos y en Europa es de casi 20 mg, pero la cantidad que se absorbe equivale sólo a las pérdidas. Por consiguiente, la cantidad de hierro que se absorbe normalmente es casi 3 a 6% de la cantidad ingerida. Diversos factores relacionados con la alimentación afectan la disponibilidad de hierro para la absorción. Por ejemplo, el ácido fítico presente en los cereales reacciona con el hierro para formar compuestos insolubles en el intestino, lo mismo que los fosfatos y los oxalatos.

La mayor parte del hierro de la alimentación se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}), en tanto que la forma ferrosa (Fe^{2+})

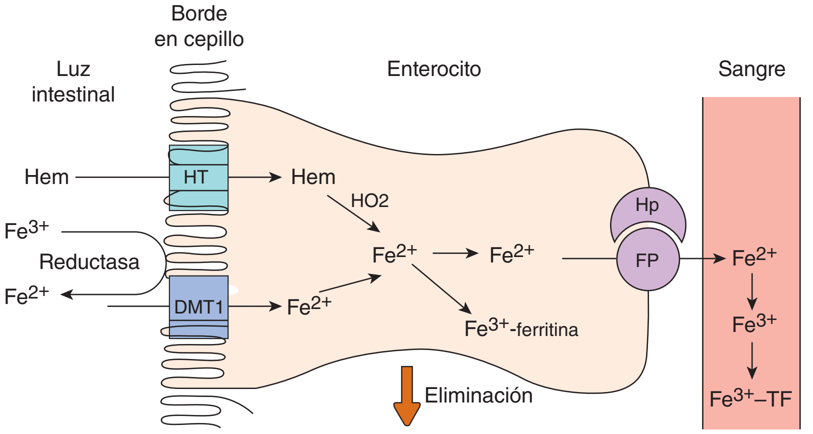


FIGURA 27-7 **Absorción del hierro.** El Fe^{3+} es convertido en Fe^{2+} por la reductasa férrica, y el Fe^{2+} es transportado hacia el enterocito por el transportador de hierro de la membrana apical (DMT1). El hem es transportado hacia el enterocito por un transportador de hem (HT) independiente y el HO2 libera Fe^{2+} del hem. Parte del Fe^{2+} intracelular es convertido a Fe^{3+} y se une a la ferritina. El resto se une a la ferroportina (FP) del transportador Fe^{2+} basolateral y es transportado al líquido intersticial. El transporte es facilitado por la hefaestina (Hp). En el plasma, el Fe^{2+} es convertido en Fe^{3+} y se une a la proteína de transporte de hierro transferrina (TF).

es la que se absorbe. La actividad de la reductasa de Fe^{3+} se asocia con el transportador de hierro en los bordes en cepillo de los enterocitos (fig. 27-7). Las secreciones gástricas disuelven el hierro y permiten que forme complejos solubles con el ácido ascórbico y otras sustancias que ayudan a su reducción a la forma Fe^{2+}. La importancia de esta función en el ser humano se refleja en el hecho de que la anemia ferropénica es una complicación problemática y relativamente frecuente de la gastrectomía parcial.

Casi toda la absorción de hierro ocurre en el duodeno. El transporte de Fe^{2+} hacia los enterocitos ocurre a través del transportador de metal divalente 1 (**DMT1**) (fig. 27-7). Parte del mismo se almacena en la ferritina, y la restante es transportada fuera de los enterocitos por un transportador basolateral denominado **ferroportina 1.** Una proteína llamada **hefaestina** (**Hp**) se asocia a la ferroportina 1. No es un transportador en sí, pero facilita el transporte basolateral. En el plasma, el Fe^{2+} es convertido en Fe^{3+} y se fija a la proteína transportadora de hierro **transferrina**. Esta proteína tiene dos sitios de fijación de hierro. En condiciones normales, la transferrina tiene una saturación de casi 35% y la concentración plasmática normal de hierro es de 130 μg/100 ml (23 μmol/L) en los varones y 110 μg/100 ml (19 μmol/L) en las mujeres.

El **hem** (cap. 32) se une a una proteína apical transportadora en los enterocitos y es transportado hacia el citoplasma. Aquí, la HO2, un subtipo de oxigenasa de hem, retira el Fe^{2+} de la porfirina y lo añade al depósito intracelular de Fe^{2+}.

Setenta por ciento del hierro del organismo se encuentra en la hemoglobina, 3% en la mioglobina y el resto en la ferritina, que está presente no sólo en los enterocitos, sino también en muchas otras células. La apoferritina es una proteína globular constituida por 24 subunidades. La ferritina es fácilmente visible bajo el microscopio electrónico y se ha utilizado como un marcador en estudios de fagocitosis y fenómenos relacionados. Las moléculas de ferritina en las membranas lisosómicas pueden agregarse en depósitos que contienen hasta 50% de hierro. Estos depósitos se denominan **hemosiderina**.

La absorción intestinal de hierro es regulada por tres factores: el consumo reciente de hierro con los alimentos, el estado de las reservas de hierro en el organismo y el estado de la eritropoyesis en la médula ósea. La operación normal de los factores que mantienen el equilibrio del hierro es esencial para la salud (recuadro clínico 27-2).

PRINCIPIOS NUTRICIONALES Y METABOLISMO ENERGÉTICO

El organismo animal oxida carbohidratos, proteínas y lípidos, produciendo principalmente CO_2, H_2O y la energía necesaria para los procesos vitales (recuadro clínico 27-3). El CO_2, el H_2O y la energía también se producen cuando el alimento es sujeto a combustión fuera del organismo. Sin embargo, en el cuerpo, la oxidación no es una reacción semiexplosiva de un solo paso, más bien es un proceso gradual, complejo y lento denominado **catabolismo**, el cual libera energía en cantidades pequeñas utilizables. La energía puede almacenarse en el organismo en forma de compuestos de fosfato de alta energía especiales y en forma de proteínas, grasas y carbohidratos complejos sintetizados a partir de moléculas más simples. La formación de estas sustancias por procesos que captan en lugar de liberar energía se denomina **anabolismo**. En este capítulo se integra la consideración de la función endocrina al proporcionarse un breve resumen de la producción y la utilización de la energía y el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.

ÍNDICE METABÓLICO

La cantidad de energía liberada por el catabolismo de los alimentos en el cuerpo es la misma que la liberada por la combustión del alimento fuera del cuerpo. La energía liberada por los procesos catabólicos del cuerpo es utilizada para mantener las funciones corporales, digerir y metabolizar los alimentos, la termorregulación y la actividad física. Se manifiesta en trabajo externo, calor y almacenamiento de energía:

Gasto de energía = trabajo externo + almacenamiento de energía + calor

RECUADRO CLÍNICO 27-2

Trastornos de la absorción del hierro

La deficiencia de hierro produce anemia. Por lo contrario, la sobrecarga de hierro produce la acumulación de hemosiderina en los tejidos, causando **hemosiderosis**. Las grandes cantidades de **hemosiderina** pueden lesionar los tejidos y ocasionar hemocromatosis. Este síndrome se caracteriza por pigmentación de la piel, lesión pancreática con diabetes ("diabetes bronceada"), cirrosis hepática, una frecuencia alta de carcinoma hepático y atrofia gonadal. La hemocromatosis puede ser hereditaria o adquirida. La causa más frecuente de las formas hereditarias es un gen HFE mutado que es frecuente en la población caucásica. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y está íntimamente ligado con el antígeno leucocitario humano-A (HLA-A). Todavía se desconoce de qué manera las mutaciones en el gen *HFE* producen hemocromatosis, pero los individuos que son homogéneos para las mutaciones de *HFE* absorben cantidades excesivas de hierro en virtud de que el gen normalmente inhibe la excreción de los transportadores duodenales que participan en la absorción del hierro. Si la alteración se diagnostica antes de que se acumulen en los tejidos cantidades excesivas de hierro, la esperanza de vida puede prolongarse al retirarlo de la sangre en repetidas ocasiones. La hemocromatosis adquirida se presenta cuando el sistema regulador del hierro es superado por las cargas excesivas de hierro a consecuencia de la destrucción crónica de los eritrocitos, hepatopatías o transfusiones repetidas en enfermedades como la anemia que no responde al tratamiento.

La cantidad de energía liberada por unidad de tiempo es el **índice metabólico**. Las contracciones musculares isotónicas realizan trabajo a una eficiencia máxima que se aproxima a 50%.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{Trabajo realizado}}{\text{Energía total consumida}}$$

Básicamente toda la energía de las contracciones isométricas se manifiesta por calor, dado que se realiza un trabajo externo mínimo o nulo (fuerza multiplicada por la distancia que la fuerza moviliza a una masa) (cap. 5). La energía es almacenada mediante la formación de compuestos de alta energía. La cantidad de energía almacenada es variable, pero en los individuos en ayuno es de 0 o negativo. Por tanto, en un individuo adulto que no ha comido recientemente y que no se está moviendo (o creciendo, reproduciéndose o lactando), todo el gasto de energía se manifiesta como calor.

CALORÍAS

La unidad estándar de la energía calórica es la **caloría** (**cal**), que se define como la cantidad de energía calórica necesaria para elevar 1° la temperatura de 1 g de agua, de 15°C a 16°C. A esta unidad también se le denomina caloría gramo, caloría pequeña o caloría estándar. La unidad que suele utilizarse en fisiología y medicina es la **kilocaloría (kcal)**, que equivale a 1 000 cal.

RECUADRO CLÍNICO 27-3

Obesidad

La obesidad es el problema nutricional más frecuente y más costoso en Estados Unidos. Un indicador conveniente y fiable de la grasa corporal es el **índice de masa corporal** (**BMI**), que es el peso corporal (en kilogramos) dividido entre el cuadrado de la talla (en metros). Los valores mayores de 25 son anormales. Los individuos con valores de 25 a 30 tienen sobrepeso y los que muestran valores de >30 son obesos. En Estados Unidos, 55% de la población tiene sobrepeso y 22% es obesa. La frecuencia de la obesidad también está aumentando en otros países. De hecho, el *Worldwatch Institute* ha calculado que aunque el hambre sigue siendo un problema en muchas partes del mundo, el número de personas con sobrepeso en el mundo en la actualidad es tan grande como el número de personas con desnutrición. La obesidad constituye un problema en virtud de sus complicaciones. Se relaciona con ateroesclerosis acelerada y una mayor frecuencia de enfermedades de la vesícula biliar y de otros órganos. Su relación con la diabetes tipo 2 es muy notable. A medida que aumenta el peso, la resistencia a la insulina se incrementa y aparece la diabetes. Por lo menos en algunos casos, se restablece la tolerancia a la glucosa cuando se adelgaza. Además, las tasas de mortalidad por muchos tipos de cáncer aumentan en los individuos obesos. Las causas de la elevada incidencia de obesidad en la población general probablemente son múltiples. Los estudios de gemelos criados por separado muestran un componente genético definido. Se ha señalado que a través de gran parte de la evolución humana, las hambrunas han sido frecuentes y los mecanismos que han permitido el mayor almacenamiento de energía en forma de grasa han tenido un valor para la supervivencia. Sin embargo, en la actualidad los alimentos son abundantes en muchos países, y la capacidad para aumentar y retener las grasas se ha convertido en un problema. Según se indicó antes, la causa fundamental de la obesidad todavía es un exceso de aporte de energía en el alimento con respecto al consumo de energía. Si a los voluntarios humanos se les alimenta con una dieta hipercalórica fija, algunos aumentan de peso con más rapidez que otros, pero el aumento de peso más lento se debe a un mayor consumo de energía en forma de pequeños movimientos agitados (**termogénesis por actividad que no es ejercicio; NEAT**). El peso corporal por lo general aumenta a una velocidad lenta pero constante durante toda la vida adulta. La disminución de la actividad física es sin duda un factor que contribuye a este incremento, pero la menor sensibilidad a la leptina también puede desempeñar una función.

CALORIMETRÍA

La energía liberada por la combustión de partículas alimenticias fuera del organismo puede medirse directamente (**calorimetría directa**) mediante la oxidación de los compuestos en un aparato como el **calorímetro de bomba**, un vaso metálico rodeado de agua en el interior de un recipiente aislado. El alimento es quemado mediante una chispa eléctrica. El cambio en la temperatura del agua es una medida de las calorías que se producen. Las mediciones similares de la energía liberada por la combustión de compuestos en animales vivientes y seres humanos son mucho más complejas, pero se han fabricado calorímetros que físicamente pueden adaptarse a los seres humanos. El calor producido por sus cuerpos se mide por el cambio en la temperatura del agua en las paredes del calorímetro.

Los valores calóricos de las partículas alimenticias comunes, según se miden en un calorímetro de bomba, son de 4.1 kcal/g de carbohidrato, 9.3 kcal/g de lípidos y 5.3 kcal/g de proteína. En el cuerpo, se obtienen valores similares para los carbohidratos y las grasas, pero la oxidación de la proteína es incompleta y los productos terminales del catabolismo de las proteínas son la urea y los compuestos nitrogenosos afines, además del CO_2 y el H_2O (véase más adelante). Por tanto, el valor calórico de la proteína en el organismo es de sólo 4.1 kcal/g.

CALORIMETRÍA INDIRECTA

La producción de energía también puede calcularse mediante la medición de los productos de las oxidaciones biológicas que producen energía, es decir, el CO_2, el H_2O y los productos terminales del catabolismo de las proteínas, pero esto es difícil. Sin embargo, el O_2 no se almacena y excepto cuando se incurre en una deuda del mismo, la cantidad de consumo de O_2 por unidad de tiempo es proporcional a la energía liberada por el metabolismo. En consecuencia, se utiliza la medición del consumo de O_2 (**calorimetría indirecta**) para determinar el índice metabólico.

COCIENTE RESPIRATORIO (RQ)

El **cociente respiratorio** (**RQ**) es la proporción en equilibrio del volumen de CO_2 producido con el volumen de O_2 consumido por unidad de tiempo. Debe distinguirse del **cociente de intercambio respiratorio** (**R**), que es la proporción de CO_2 con O_2 en un determinado momento independientemente de que se haya o no alcanzado el equilibrio. R es afectado por otros factores además del metabolismo. Se puede calcular el RQ y el R a partir de las reacciones que ocurren fuera del organismo, para órganos y tejidos individuales lo mismo que para todo el cuerpo. El RQ de los carbohidratos es de 1.00 y el de los lípidos es cerca de 0.70. Esto se debe a que el H y el O están presentes en el carbohidrato en las mismas proporciones que en el agua, en tanto que en las diversas grasas, se necesita O_2 adicional para la formación de H_2O.

Carbohidrato:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

(glucosa)

$$RQ = 6/6 = 1.00$$

Lípidos:

$$2C_{51}H_{98}O_6 + 145O_2 \rightarrow 102CO_2 + 98H_2O$$

(tripalmitina)

$$RQ = 102/145 = 0.703$$

Determinar el RQ de la proteína en el organismo es un procedimiento complejo pero se ha calculado un valor promedio de 0.82. Las cantidades aproximadas de carbohidratos, proteínas y lípidos que son oxidados en el organismo en un determinado momento pueden calcularse a partir del RQ y la excreción urinaria de nitrógeno. El RQ y el R para todo el organismo difieren en diversos estados. Por ejemplo, durante la hiperventilación, el R aumenta en virtud de que se está expulsando CO_2. Durante el ejercicio vigoroso, el R puede llegar a 2.00 en virtud de que se está exhalando CO_2, y el ácido láctico derivado de la glucólisis anaerobia se está convirtiendo en CO_2 (véase más adelante). Después del ejercicio, el R puede descender por algunos momentos a 0.50 o menos. En la acidosis metabólica, el R aumenta en virtud de que la compensación respiratoria de la acidosis hace que se eleve la cantidad de CO_2 exhalado (cap. 39). En la acidosis grave, el R puede ser mayor de 1.00. En la alcalosis metabólica, el R desciende.

El consumo de O_2 y la producción de CO_2 de un órgano puede calcularse en equilibrio multiplicando su flujo sanguíneo por unidad de tiempo por las diferencias arteriovenosas de O_2 y CO_2 a través del órgano, y después se puede calcular el RQ. Los datos sobre el RQ de órganos independientes son de considerable interés para deducir los fenómenos metabólicos que ocurren en ellos. Por ejemplo, regularmente el RQ del cerebro es 0.97 a 0.99, lo que indica que su combustible principal pero no único es el carbohidrato. Durante la secreción del jugo gástrico, el estómago tiene un R negativo porque capta más CO_2 de la sangre arterial que el que vierte en la sangre venosa (cap. 26).

MEDICIÓN DEL ÍNDICE METABÓLICO

Al determinar el índice metabólico, suele medirse el consumo de O_2 mediante algún tipo de espirómetro lleno de oxígeno y un sistema de absorción de CO_2. En la figura 27-8 se ilustra tal dispositivo. La campana del espirómetro está conectada a una pluma que escribe en una membrana rotativa conforme la campana se mueve hacia arriba y hacia abajo. La pendiente de una línea que une los extremos de cada una de las fluctuaciones del espirómetro es proporcional al consumo de O_2. La cantidad de O_2 (en mililitros) consumida por unidad de tiempo se corrige para la temperatura y la presión estándar (cap. 35) y luego se convierte en producción de energía mediante la multiplicación de 4.82 kcal/L de O_2 consumido.

FACTORES QUE AFECTAN AL ÍNDICE METABÓLICO

El índice metabólico es afectado por muchos factores (cuadro 27-2). El más importante es el esfuerzo muscular. El consumo de O_2 se eleva no sólo durante el esfuerzo sino también por el tiempo que sea necesario para compensar la deuda de O_2 (cap. 5). Los alimentos recientemente ingeridos también aumentan el índice metabólico debido a su **acción dinámica específica** (**SDA**). La SDA de un alimento es el consumo de energía obligatorio que ocurre durante su asimilación en el organismo. Se requieren 30 kcal para asimilar la cantidad de proteínas suficiente para elevar el índice metabólico 100 kcal; 6 kcal para asimilar una cantidad similar de carbohidratos, y 5 kcal para asimilar una cantidad idéntica de lípidos. No se conoce bien la causa de la SDA, que puede durar hasta seis horas.

Otro factor que estimula el metabolismo es la temperatura ambiental. La curva que relaciona el índice metabólico con la temperatura ambiental tiene forma de U. Cuando la temperatura ambiental es menor que la corporal, se activan mecanismos conductores de calor como los escalofríos, y aumenta el índice metabólico. Cuando la temperatura es tan alta que eleva la temperatura corporal, por lo general se aceleran los procesos metabólicos, y el índice metabólico aumenta casi 14% por cada grado Celsius de elevación.

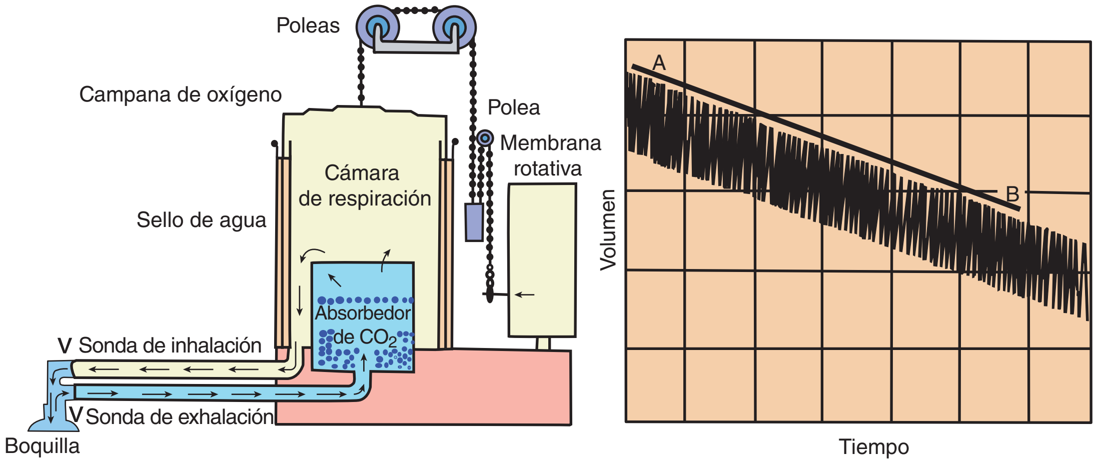


FIGURA 27-8 **Esquema de un aparato de Benedict modificado, un espirómetro de registro que se utiliza para medir el consumo de O_2 humano y el registro que se obtiene con el mismo.** La pendiente de la línea AB es proporcional al consumo de O_2. V: válvula unidireccional.

El índice metabólico determinado en reposo en una habitación a una temperatura cómoda en la zona termoneutral 12 a 14 horas después de la última comida se denomina **índice metabólico basal** (**BMR**). Este valor desciende casi 10% durante el sueño y hasta 40% durante el ayuno prolongado. El índice durante las actividades diurnas normales, desde luego, es más alto que el BMR en virtud de la actividad muscular y la ingestión de alimentos. Suele afirmarse que el **índice metabólico máximo** que se alcanza durante el ejercicio es 10 veces mayor que el BMR, pero los deportistas entrenados pueden aumentar su índice metabólico hasta 20 veces.

CUADRO 27-2 Factores que afectan al índice metabólico

Ejercicio muscular durante o justo antes de la medición
Ingestión reciente de alimento
Temperatura ambiental elevada o baja
Talla, peso y área de superficie
Sexo
Edad
Crecimiento
Reproducción
Lactancia
Estado emocional
Temperatura corporal
Concentraciones sanguíneas de hormonas tiroideas
Concentraciones de adrenalina y noradrenalina en la circulación sanguínea

El BMR de un varón de talla promedio es de casi 2 000 kcal/día. Los animales de gran tamaño tienen BMR absolutos más elevados, pero la proporción del BMR con el peso corporal en los animales pequeños es mucho mayor. Una variable que se correlaciona bien con el índice metabólico en las diferentes especies es el área de superficie corporal. Esto sería de esperarse porque el intercambio de calor ocurre en la superficie del cuerpo. La relación real con el peso corporal (W) sería:

$$\mathrm{BMR} = 3.52\mathrm{W}^{0.67}$$

Sin embargo, mediciones repetidas por múltiples investigadores han demostrado un exponente más elevado, que promedia 0.75:

$$\mathrm{BMR} = 3.52\mathrm{W}^{0.75}$$

Por consiguiente, la pendiente de la línea que relaciona el índice metabólico con el peso corporal es más pronunciada de lo que sería si la relación se debiera únicamente al área corporal (fig. 27-9). Existen muchas controversias con respecto a la causa de la mayor pendiente pero no se ha dilucidado.

Para la aplicación clínica, el BMR suele expresarse como un porcentaje de aumento o disminución por encima o por debajo de una serie de valores normales que generalmente se utilizan de referencia. Por consiguiente, un valor de +65 significa que el BMR del individuo es 65% mayor de la norma para la edad y el sexo correspondientes.

La disminución del índice metabólico es parte de la explicación de porqué cuando un individuo está tratando de adelgazar, la pérdida de peso al principio es rápida y luego es más lenta.

EQUILIBRIO ENERGÉTICO

La primera ley de la termodinámica, el principio que señala que la energía no se crea ni se destruye sino que sólo se transforma, es aplicable a los organismos vivientes lo mismo que a los sistemas inanimados. Por tanto, se puede hablar de un **equilibrio de la energía** entre el consumo calórica y el gasto

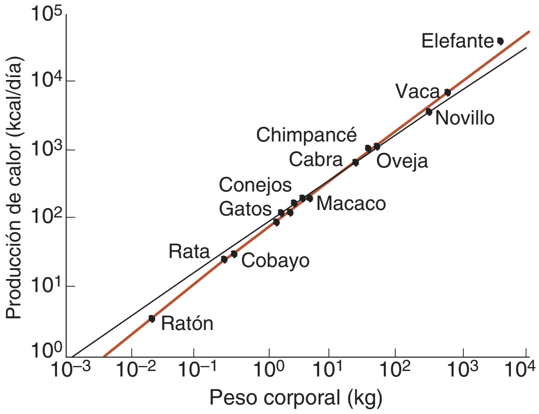


FIGURA 27-9 **Correlación entre el índice metabólico y el peso corporal, registrados en escalas logarítmicas.** La pendiente de la línea de color es 0.75. La línea negra representa la forma en que el área de superficie aumenta con el peso para formas geométricamente similares y tiene una pendiente de 0.67. (Modificada de Kleiber M y reproducida con autorización de McMahon TA: Size and shape in biology. Science 1973;179:1201. Copyright © 1973 por la American Association for the Advancement of Science.)

de energía. Si el contenido calórico de los alimentos ingeridos es menor que el gasto de energía, es decir, si el equilibrio es negativo, se utilizan las reservas endógenas. El glucógeno, la proteína corporal y las grasas son catabolizados y el individuo pierde peso. Si el valor calórico del consumo de alimento supera la pérdida de energía por calor y trabajo, y el alimento se digiere y se absorbe en forma apropiada, es decir, si el equilibrio es positivo, se almacena energía y el individuo aumenta de peso.

Para equilibrar el gasto basal de manera que puedan realizarse las tareas que consumen energía y que son esenciales para la vida, el adulto promedio debe ingerir alrededor de 2 000 kcal/día. Las necesidades calóricas por arriba del nivel basal dependen de la actividad del individuo. El estudiante sedentario promedio (o profesor) necesita otras 500 kcal, en tanto que un leñador necesita hasta 3 000 kcal adicionales por día.

NUTRICIÓN

El objetivo de la nutrición es determinar los tipos y las cantidades de alimento que favorecen la salud y el bienestar. Esto comprende no sólo los problemas de desnutrición sino también los de sobrenutrición, gusto y disponibilidad (recuadro clínico 27-4). Sin embargo, determinadas sustancias son componentes esenciales de cualquier dieta humana. Muchos de estos compuestos se han mencionado en secciones previas de este capítulo y más adelante se presenta un breve resumen de los componentes de la alimentación que son esenciales y convenientes.

COMPONENTES ESENCIALES DE LA ALIMENTACIÓN

Una alimentación óptima incluye, además de agua suficiente (cap. 38), calorías, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas en proporciones adecuadas.

RECUADRO CLÍNICO 27-4

El síndrome de absorción deficiente (malabsorción)

Las funciones de digestión y absorción del intestino delgado son esenciales para la vida. Sin embargo, la capacidad digestiva y de absorción del intestino es mayor que la necesaria para la función normal (la **reserva anatómica**). La resección de segmentos cortos del yeyuno o del íleon por lo general no causa síntomas graves y ocurre hipertrofia e hiperplasia compensadora de la mucosa residual. Sin embargo, cuando se reseca o se deriva más de 50% del intestino delgado, la absorción de nutrimentos y vitaminas es alterada a tal grado que es muy difícil evitar la desnutrición y la emaciación (**absorción deficiente**). La resección del íleon también impide la absorción de ácidos biliares y esto a su vez conlleva una deficiencia en la absorción de grasas. También produce diarrea porque las sales biliares que no se absorben entran en el colon, donde activan la secreción de cloruro (cap. 26). Otras complicaciones de la resección intestinal o de la derivación intestinal comprenden hipocalciemia, artritis, hiperuricemia y posiblemente infiltración adiposa del hígado, seguida de cirrosis. Diversos procesos patológicos también pueden alterar la absorción sin pérdida de la longitud intestinal. El tipo de deficiencia que se produce a veces se denomina **síndrome de absorción deficiente** (**malabsorción**). Este patrón varía un poco según la causa, pero puede comprender absorción deficiente de aminoácidos con una notable emaciación corporal y, tarde o temprano, hipoproteinemia y edema. También se deprime la absorción de carbohidratos y de grasas. Dada la absorción defectuosa de las grasas, las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben en cantidades adecuadas. Uno de los trastornos más interesantes que produce el síndrome de absorción deficiente es la enfermedad autoinmunitaria (**enfermedad celiaca**). Ésta se presenta en individuos con predisposición genética que tienen el antígeno HLA-DQ2 o DQ8 del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II (cap. 3). En estos individuos, el gluten y las proteínas íntimamente relacionadas hacen que las células T intestinales presenten una respuesta inmunitaria inadecuada que lesiona a las células epiteliales del intestino y produce un aplanamiento de las vellosidades y de la mucosa. Las proteínas se encuentran en el trigo, el centeno, la cebada y en menor grado en la avena (pero no en el arroz ni en el maíz). Cuando los granos que contienen gluten se eliminan de la dieta, por lo general se normaliza la función intestinal.

CONSUMO Y DISTRIBUCIÓN CALÓRICA

Como se indicó antes, el valor calórico del consumo de alimentos debe ser aproximadamente equivalente a la energía que se consume para mantener el peso corporal. Además de las 2 000 kcal/día necesarias para satisfacer las necesidades basales, se necesitan 500 a 2 500 kcal/día (o más) para cumplir con las demandas energéticas de las actividades cotidianas.

La distribución de las calorías entre carbohidratos, proteínas y lípidos, está determinada en parte por los factores fisiológicos y en parte por aspectos relacionados con el gusto y la economía. Es conveniente un consumo de proteína diario de 1 g/kg de peso corporal para suministrar los ocho aminoácidos esenciales y otros aminoácidos. También es importante la procedencia de la proteína. Las **proteínas grado I,** proteínas animales de la carne, el pescado, los productos lácteos y los huevos, contienen aminoácidos aproximadamente en las proporciones que son necesarias para la síntesis proteínica y otros usos. Algunas de las proteínas vegetales también son de grado I, pero la mayoría son **grado II** porque aportan diferentes proporciones de aminoácidos y algunas carecen de uno o más de los esenciales. Las necesidades proteínicas pueden satisfacerse con una mezcla de proteínas grado II, pero el consumo debe ser considerable a consecuencia del desperdicio de aminoácidos.

Los lípidos son la forma más compacta de alimento, ya que aportan 9.3 kcal/g. Sin embargo, a menudo también son los más costosos. De hecho, a nivel internacional hay una correlación positiva razonablemente satisfactoria entre el consumo de lípidos y el nivel de vida. En el pasado, las dietas de tipo occidental han contenido grandes cantidades de los mismos (100 g/día o más). Las pruebas que indican que un cociente de grasas insaturadas/saturadas elevado en la dieta es de utilidad para prevenir la ateroesclerosis y el interés actual en prevenir la obesidad pueden modificar esto. Las comunidades indígenas de Centroamérica y Sudamérica donde el maíz (carbohidrato) es la base de la alimentación, los adultos viven sin efectos nocivos por años con un consumo muy bajo de lípidos. Por tanto, siempre y cuando se satisfagan las necesidades de ácidos grasos esenciales, al parecer un consumo bajo de grasas no es nocivo y es conveniente una dieta baja en grasas saturadas.

Los carbohidratos son la fuente más económica de calorías y proporcionan 50% o más de las calorías en casi todos los tipos de alimentación. En la dieta estadounidense de clase media promedio, alrededor de 50% de las calorías se deriva de carbohidratos, 15% de las proteínas y 35% de los lípidos. Al calcular las necesidades alimentarias, suelen satisfacerse primero las necesidades de proteína y luego dividir las calorías restantes entre los lípidos y los carbohidratos, dependiendo del gusto, los ingresos económicos y otros factores. Por ejemplo, un hombre de 65 kg que realiza actividades moderadas necesita alrededor de 2 800 kcal/día. Debería consumir por lo menos 65 g de proteínas/día, lo que proporciona 267 (65×4.1) kcal. Parte de ésta debería ser proteína grado I. Una cifra razonable para el consumo de lípidos es de 50 a 60 g. El resto de las necesidades calóricas suelen cumplirse mediante el aporte de carbohidratos.

NECESIDADES DE MINERALES

Se deben ingerir diversos minerales al día para mantener el estado de salud. Aparte de aquellos para los cuales están establecidos los aportes dietéticos diarios recomendados, deben incluirse diversos oligoelementos diferentes. Los oligoelementos se definen como los elementos que se encuentran en los tejidos en cantidades diminutas. En el cuadro 27-3 se enumeran los que se consideran esenciales para la vida, por lo menos en los animales de experimentación. En el ser humano, la deficiencia de hierro produce anemia. El cobalto es parte de la molécula de la vitamina B_{12} y una deficiencia de esta vitamina desencadena anemia megaloblástica (cap. 32). La deficiencia de yodo produce trastornos tiroideos (cap. 20). La deficiencia de cinc es causa de úlceras cutáneas, depresión de las respuestas inmunitarias y enanismo hipogonadal. La deficiencia de cobre produce anemia y cambios en la osificación. La deficiencia de cromo produce resistencia a la insulina. La deficiencia de flúor aumenta la frecuencia de caries dental.

A la inversa, algunos minerales pueden ser tóxicos cuando se encuentran en cantidades excesivas en el organismo. Por ejemplo, la sobrecarga grave de hierro produce hemocromatosis, el cobre excesivo produce lesión cerebral (enfermedad de Wilson) y la intoxicación por aluminio en los pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo diálisis produce una demencia rápidamente progresiva que se parece a la de la enfermedad de Alzheimer (cap. 19).

CUADRO 27-3 Oligoelementos considerados esenciales para la vida

Arsénico	Manganeso
Cromo	Molibdeno
Cobalto	Níquel
Cobre	Selenio
Flúor	Silicio
Yodo	Vanadio
Hierro	Cinc

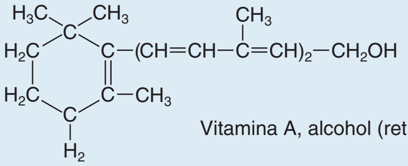
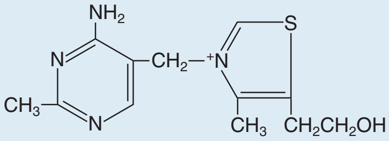
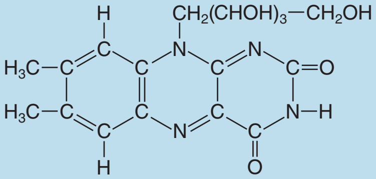
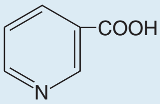
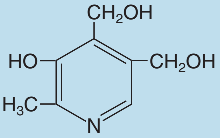
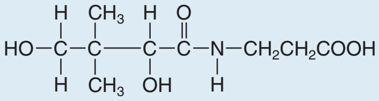
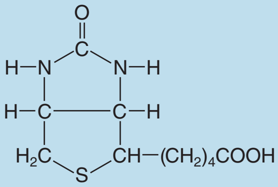
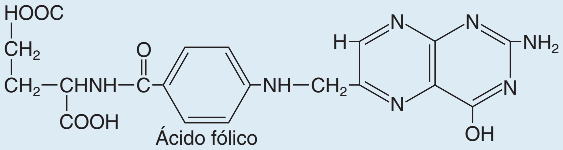
El sodio y el potasio también son minerales esenciales, pero su inclusión es de interés académico porque es muy difícil preparar una dieta libre de sodio o libre de potasio. Una dieta baja en sal es bien tolerada por periodos prolongados debido a los mecanismos compensadores que conservan Na^+.

VITAMINAS

Las vitaminas fueron descubiertas cuando se observó que las dietas adecuadas en calorías, aminoácidos esenciales, lípidos y minerales no lograban mantener el estado de salud. El término **vitamina** en la actualidad se utiliza para designar cualquier componente orgánico de la alimentación que es necesario para la vida, la salud y el crecimiento; que no funcione mediante el aporte de energía.

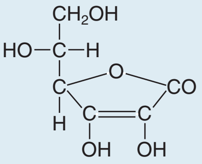
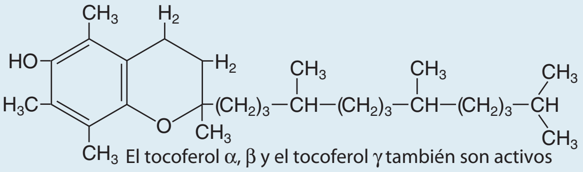
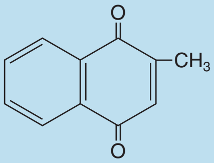
Puesto que existen diferencias menores en el metabolismo entre las especies de mamíferos, algunas sustancias son vitaminas en una especie y no en otra. En el cuadro 27-4 se enumeran la procedencia y las funciones de las principales vitaminas para el ser humano. La mayoría de las vitaminas tiene funciones importantes en el metabolismo intermediario o en el metabolismo especial de los diversos órganos o sistemas. Las que son hidrosolubles (complejo de vitamina B y vitamina C) se absorben fácilmente, pero las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben bien cuando no se dispone de bilis o de lipasa pancreática. Parte del consumo de lípidos con los alimentos es necesaria para su absorción y en la ictericia obstructiva o en las enfermedades del páncreas exocrino pueden presentarse deficiencias de vitaminas liposolubles aun cuando su aporte sea adecuado. La vitamina A y la D se unen a las proteínas de transporte presentes en la circulación. La forma tocoferol α de la vitamina E normalmente está unida a los quilomicrones. En el hígado, se transfiere a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se distribuyen en los tejidos por una proteína de transporte de tocoferol α. Cuando esta proteína es anormal debido a la mutación de su gen en el ser humano, hay una deficiencia celular de vitamina E y aparece un trastorno similar al de la ataxia de Friedreich. Recientemente se han aislado dos transportadores de ácido L-ascórbico dependientes de Na^+. Uno se descubrió en los riñones, los intestinos y el hígado, y el otro, en el cerebro y los ojos.

CUADRO 27-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana[a]

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
A (A_1,A_2)	Componentes de los pigmentos visuales (cap. 12: Vista); necesarios para el desarrollo fetal y para el desarrollo celular durante toda la vida	Ceguera nocturna, piel seca	Verduras y frutas amarillas	 Vitamina A, alcohol (retinol)
Complejo B				
Tiamina (vitamina B$_1$)	Cofactor en la descarboxilación	Beriberi y neuritis	Hígado, granos de cereal no refinados	
Riboflavina (vitamina B$_2$)	Componente de las flavoproteínas	Glositis y queilosis	Hígado y leche	
Niacina	Componente de NAD$^+$ y NADP$^+$	Pelagra	Hongos, carne magra e hígado	 Puede ser sintetizada en el organismo a partir del triptófano
Piridoxina (vitamina B$_6$)	Forma el grupo prostético de determinadas descarboxilasas y transaminasas. En el cuerpo se convierte en fosfato de piridoxa y fosfato de piridoxamina	Convulsiones e hiperirritabilidad	Hongos, trigo, maíz e hígado	
Ácido pantoténico	Componente de CoA	Dermatitis, enteritis, alopecia e insuficiencia suprarrenal	Huevos, hígado y hongos	 $\mathrm{HO-\overset{H}{\underset{H}{C}}-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{N}-CH_2CH_2COOH}$
Biotina	Cataliza la "fijación" de CO$_2$ (en la síntesis de ácidos grasos, etc.)	Dermatitis y enteritis	Yema de huevo, hígado y tomates	
Folato (ácido fólico) y compuestos afines	Coenzimas para el transporte de "1-carbono"; participa en las reacciones de metilación	Esprue y anemia. Defecto del tubo neural en niños nacidos de mujeres con deficiencia de folato	Verduras frondosas verdes	 Ácido fólico
Cianocobalamina (vitamina B$_{12}$)	Coenzima en el metabolismo de los aminoácidos. Estimula la eritropoyesis	Anemia perniciosa (cap. 26: Características generales de la función y la regulación del sistema digestivo)	Hígado, carne, huevos y leche	Complejo de cuatro anillos pirrólicos sustituidos, alrededor de un átomo de cobalto (cap. 26: Características generales de la función y la regulación del sistema digestivo)

Continúa

CUADRO 27-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana[a]

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
C	Mantiene los iones metálicos prostéticos en su forma reducida, depura radicales libres	Escorbuto	Frutas cítricas, verduras frondosas verdes	 El ácido ascórbico (sintetizado por la mayoría de los mamíferos excepto los cobayos y los primates, incluidos los seres humanos)
Grupo D	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato (cap. 21: Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea)	Raquitismo	Hígado de pescado	Familia de los esteroles (cap. 21: Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea)
Grupo E	Anticoagulantes; ¿cofactores en el transporte de electrones en la cadena del citocromo?	Ataxia y otros síntomas y signos de disfunción espinocerebelosa	Leche, huevos, carne y verduras frondosas	 El tocoferol α, β y el tocoferol γ también son activos
Grupo K	Cataliza la carboxilación γ de los residuos de ácido glutámico sobre diversas proteínas que intervienen en la coagulación sanguínea	Fenómenos hemorrágicos	Verduras frondosas verdes	 Vitamina K_3: un gran número de compuestos similares tienen actividad biológica

[a] La colina es sintetizada en el organismo en pequeñas cantidades, pero recientemente se ha añadido a la lista de nutrimentos esenciales.

En el cuadro 27-4 se enumeran las enfermedades causadas por la deficiencia de cada una de las vitaminas. Sin embargo, conviene recordar sobre todo en vista de las campañas de publicidad para las pastillas y suplementos de vitaminas, que las dosis muy altas de vitaminas liposolubles son en definitiva, tóxicas. La **hipervitaminosis A** se caracteriza por anorexia, cefalea, hepatosplenomegalia, irritabilidad, dermatitis descamativa, pérdida del cabello en placas, ostalgias e hiperostosis. La intoxicación aguda por vitamina A fue descrita inicialmente por los exploradores del ártico, quienes presentaban cefalea, diarrea y mareos después de consumir hígado de oso polar. El hígado de este animal es muy rico en vitamina A. La **hipervitaminosis D** se relaciona con pérdida de peso, calcificación de muchos tejidos blandos y finalmente insuficiencia renal. La **hipervitaminosis K** se caracteriza por alteraciones gastrointestinales y anemia. Se ha considerado que las dosis altas de vitaminas hidrosolubles tienen menos probabilidades de causar problemas porque se eliminan con rapidez del organismo. Sin embargo, se ha demostrado que la ingestión de megadosis de piridoxina (vitamina B_6) puede producir neuropatía periférica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Una comida mixta típica consta de carbohidratos, proteínas y lípidos (estos últimos en su mayor parte en forma de triglicéridos). Cada uno de ellos debe ingerirse para permitir su absorción hacia el organismo. Moléculas específicas transportan los productos de la digestión hacia el organismo.
- En la asimilación de los carbohidratos, el epitelio sólo puede transportar monómeros, en tanto que en el caso de las proteínas, se pueden absorber péptidos cortos además de aminoácidos.
- El mecanismo de asimilación de proteínas, que depende mucho de las proteasas presentes en el jugo pancreático, funciona de tal manera que estas enzimas no son activadas hasta que llegan sus sustratos a la luz del intestino delgado. Esto se logra por la localización restringida de una enzima activadora, la enterocinasa.
- Los lípidos plantean dificultades especiales para la acumulación dado que son hidrófobos. Los ácidos biliares estabilizan los productos de la lipólisis en micelas y aceleran su capacidad para difundirse a la superficie epitelial. La asimilación de los triglicéridos es favorecida por este mecanismo, en tanto que la del colesterol y de las vitaminas liposolubles absolutamente lo necesita.
- El catabolismo de los nutrimentos aporta energía al organismo de una manera controlada mediante oxidaciones y otras reacciones que ocurren en forma gradual.
- Es importante una alimentación equilibrada para la salud, y determinadas sustancias obtenidas de la alimentación son esenciales para la vida. El valor calórico del aporte alimentario debe ser aproximadamente equivalente al consumo de energía para que se logre una homeostasis.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La absorción máxima de ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias ocurre en:
   A) estómago
   B) duodeno
   C) yeyuno
   D) íleon
   E) colon

2. La absorción de calcio aumenta por:
   - A) hipercalciemia
   - B) oxalatos de los alimentos
   - C) sobrecarga de hierro
   - D) 1,25-dihidroxicolecalciferol
   - E) aumento de la absorción de Na^+

3. Un niño que manifiesta ausencia congénita de enterocinasa presentaría una disminución habitual en:
   - A) frecuencia de pancreatitis
   - B) absorción de glucosa
   - C) reabsorción de ácidos biliares
   - D) pH gástrico
   - E) asimilación de proteínas

4. En la enfermedad de Hartnup (un defecto del transporte de aminoácidos neutrales), los pacientes no presentan deficiencia de estos aminoácidos gracias a la actividad de
   - A) PepT1
   - B) peptidasas del borde en cepillo
   - C) Na^+, K^+ ATPasa
   - D) regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
   - E) tripsina

5. Un recién nacido es llevado al pediatra a causa de diarrea grave que se agrava al alimentarse. Los síntomas disminuyen cuando los nutrimentos se administran por vía intravenosa. Lo más probable es que el niño tenga una mutación en cuál de los siguientes transportadores intestinales:
   - A) Na^+, K^+ ATPasa
   - B) NHE3
   - C) SGLT1
   - D) H^+, K^+ ATPasa
   - E) NKCC1

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Andrews NC: Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001; 294:1861.

Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. N Engl J Med 2002;346:180.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mann NS, Mann SK: Enterokinase. Proc Soc Exp Biol Med 1994; 206:114.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Wright EM: The intestinal Na+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

CAPÍTULO

28

Motilidad gastrointestinal

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enunciar las principales formas de motilidad del tubo digestivo y su participación en la digestión y la excreción.
- Distinguir entre el peristaltismo y la segmentación.
- Explicar los fundamentos eléctricos de las contracciones gastrointestinales y la importancia de la actividad eléctrica básica en el control de los tipos de motilidad.
- Describir de qué manera se modifica la motilidad gastrointestinal durante el ayuno.
- Comprender cómo se deglute el alimento y se transporta hacia el estómago.
- Definir los factores que controlan el vaciamiento gástrico y la respuesta anormal de vómito.
- Definir de qué manera los tipos de motilidad del colon contribuyen a su función para desecar y evacuar las heces.

INTRODUCCIÓN

Las funciones digestiva y de absorción del sistema digestivo descritas en el capítulo previo dependen de diversos mecanismos que reblandecen el alimento, lo propulsan a lo largo del tubo digestivo (cuadro 28-1) y lo mezclan con la bilis hepática almacenada en la vesícula biliar y las enzimas digestivas que secretan las glándulas salivales y el páncreas. Algunos de estos mecanismos dependen de las propiedades intrínsecas del músculo liso intestinal. Otros implican la operación de reflejos en los que participan las neuronas intrínsecas al intestino, los reflejos que implican al sistema nervioso central (SNC), los efectos paracrinos de los mensajeros químicos y las hormonas gastrointestinales.

TIPOS GENERALES DE MOTILIDAD

PERISTALTISMO

El peristaltismo es una respuesta refleja que se inicia cuando la pared intestinal se estira por el contenido luminal, y se presenta en todos los segmentos del tubo digestivo desde el esófago hasta el recto. El estiramiento inicia una contracción circular detrás del estímulo y una zona de relajación al frente del mismo (fig. 28-1). La onda de contracción se desplaza luego en dirección caudal, propulsando el contenido de la luz hacia delante a velocidades que varían de 2 a 25 cm/s. La actividad peristáltica puede aumentar o disminuir por los impulsos nerviosos autónomos que llegan al intestino, pero su presentación es independiente de la inervación extrínseca. En realidad, el avance del contenido no se bloquea con la resección y anastomosis de un segmento de intestino en su posición original y sólo se bloquea cuando se invierte el segmento antes de volverlo a anastomosar. El peristaltismo es un ejemplo excelente de la actividad integrada del sistema nervioso entérico. Al parecer el estiramiento local libera serotonina, la que activa a las neuronas sensoriales que a su vez activan al plexo mientérico. Las neuronas colinérgicas que siguen una dirección retrógrada en este plexo activan a las neuronas que liberan la sustancia P y la acetilcolina, causando contracción del músculo liso. Al mismo tiempo, las neuronas colinérgicas que pasan en una dirección anterógrada activan a

CUADRO 28-1 Longitudes medias de diversos segmentos del tubo digestivo medidos por sonda en seres humanos vivos

Segmento	Longitud (cm)
Faringe, esófago y estómago	65a
Duodeno	25
Yeyuno e íleon	260
Colon	110

Datos de Hirsch JE, Ahrens EH Jr, Blankenhorn DH: Measurement of human intestinal length in vivo and some causes of variation. Gastroenterology 1956;31:274.

las neuronas que secretan óxido nítrico (NO), polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y trifosfato de adenosina (ATP), produciendo la relajación adelante del estímulo.

SEGMENTACIÓN Y MEZCLA

Cuando un alimento está presente en el intestino, el sistema nervioso intestinal promueve un tipo de motilidad que está relacionado con el peristaltismo, pero cuyo propósito es retardar el movimiento del contenido intestinal a lo largo de todo el tubo digestivo para dar tiempo a la digestión y a la absorción (fig. 28-1). A este tipo de motilidad se le conoce como segmentación y permite una amplia mezcla del contenido intestinal (conocido como quimo) con los jugos digestivos. Un segmento del intestino se contrae en ambos extremos y luego ocurre una segunda contracción en el centro del segmento para forzar el desplazamiento del quimo hacia atrás y hacia delante. Por consiguiente, a diferencia del peristaltismo, en la segmentación se presenta movimiento retrógrado del quimo de manera sistemática. Este tipo de mezcla persiste en tanto los nutrimentos permanezcan en la luz para absorberse. Se supone que refleja una actividad programada del intestino determinada por el sistema nervioso intestinal y puede presentarse independientemente de los impulsos centrales, aunque estos últimos pueden modularla.

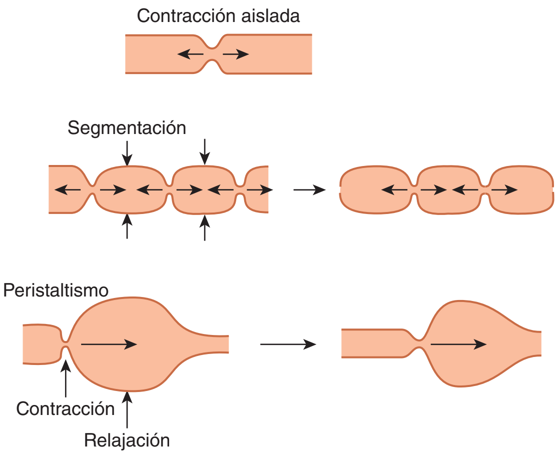


FIGURA 28-1 Tipos de motilidad y propulsión gastrointestinal. Una contracción aislada desplaza el contenido en sentido oral y aboral. La segmentación mezcla el contenido en un breve segmento del intestino, según lo indica la secuencia de tiempo de izquierda a derecha. En el diagrama de la izquierda, las flechas verticales indican los lugares de contracción subsiguiente. El peristaltismo implica tanto contracción como relajación y desplaza el contenido en dirección aboral.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA BÁSICA Y REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD

Con excepción del esófago y de la porción proximal del estómago, el músculo liso del tubo digestivo tiene fluctuaciones rítmicas espontáneas en el potencial de membrana entre –65 y –45 mV, aproximadamente. Este **ritmo eléctrico básico** (**BER**, ***basic electrical rhythm***) lo inician las **células intersticiales de Cajal**, células estrelladas del marcapaso mesenquimatoso con características similares al músculo liso que emiten múltiples ramificaciones hacia el músculo liso intestinal. En el estómago y el intestino delgado, estas células están situadas en la capa muscular externa circular cerca del plexo mientérico; en el colon, están situadas en el borde submucoso de la capa muscular circular. En el estómago y en el intestino delgado, hay un gradiente descendente en la frecuencia de activación del marcapaso y, al igual que en el corazón, suele dominar el marcapaso con la frecuencia más alta.

El ritmo eléctrico básico (BER) por sí mismo raras veces produce contracción muscular, pero los **potenciales en punta** superpuestos en las porciones más despolarizantes de las ondas del BER sí aumentan la tensión muscular (fig. 28-2). La porción despolarizante de cada punta se debe a la entrada de Ca^{2+}, y la porción repolarizante se debe a la salida de K^+. Muchos polipéptidos y neurotransmisores afectan al ritmo eléctrico básico. Por ejemplo, la acetilcolina aumenta el número de puntas y la tensión del músculo liso, en tanto que la adrenalina disminuye el número de puntas y la tensión. La frecuencia del ritmo eléctrico básico es de casi 4/min en el estómago. En el duodeno es alrededor de 12/min y desciende a casi 8/min en la parte distal del íleon. En el colon, la velocidad del ritmo eléctrico básico aumenta desde casi 2/min en el ciego hasta cerca de 6/min en el colon sigmoide. La función del ritmo eléctrico básico es coordinar la actividad peristáltica y motora; las contracciones se presentan sólo durante la parte despolarizante de las ondas. Después de una vagotomía o de la transección de la pared gástrica, por ejemplo, el peristaltismo en el estómago se vuelve irregular y caótico.

COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO

Durante el ayuno entre los periodos de digestión, el tipo de actividad eléctrica y motora en el músculo liso gastrointestinal se modifica de manera que los ciclos de actividad motriz se desplazan desde el estómago hasta la porción distal del íleon. Cada ciclo o **complejo motor migratorio** (**MMC**, ***migrating motor complex***), comienza con un periodo de inactividad (fase I), continúa con un periodo de actividad eléctrica y mecánica irregular (fase II) y termina con una descarga de actividad regular (fase III). Los MMC son iniciados por la motilina, se desplazan en sentido aboral a una velocidad aproximada de 5 cm/min y se presentan a intervalos de 90 minutos. La secreción gástrica, el flujo biliar y la secreción pancreática aumentan durante cada MMC. Probablemente sirven para liberar al estómago y al intestino delgado del contenido luminal como preparación para la siguiente comida. Se detienen de inmediato por la ingestión

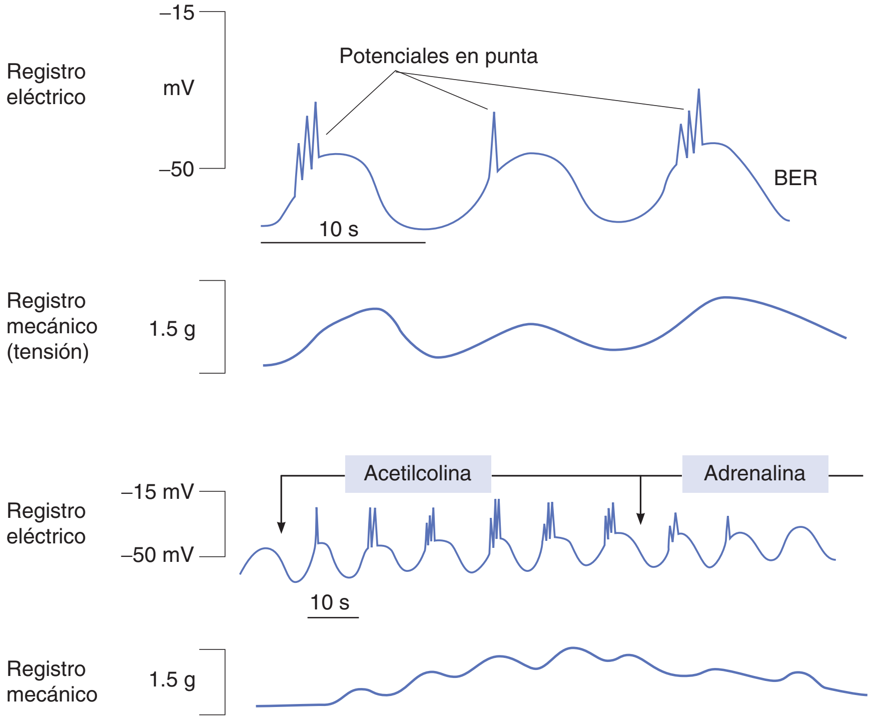


FIGURA 28-2 **Ritmo eléctrico básico (BER) del músculo liso gastrointestinal. Arriba:** configuración y relación con la contracción muscular. **Abajo:** el efecto estimulador de la acetilcolina y el efecto inhibidor de la adrenalina. (Modificada y reproducida con permiso de Chang EB, Sitrin MD, Black DD: *Gastrointestinal Hepatobilliary, and Nutritional Physiology,* Lippincott-Raven, 1996.)

de alimento (lo que suprime la liberación de motilina por mecanismos que aún no se han dilucidado), con el restablecimiento del peristaltismo y las otras formas de BER y potenciales en punta.

TIPOS DE MOTILIDAD ESPECÍFICOS DEL SEGMENTO

BOCA Y ESÓFAGO

En la boca, el alimento es mezclado con saliva y propulsado hacia el esófago. Las ondas peristálticas del esófago desplazan el alimento hacia el estómago.

MASTICACIÓN

La **masticación** fragmenta las partículas alimenticias de gran tamaño y mezcla el alimento con las secreciones de las glándulas salivales. Esta acción de humedecer y homogeneizar ayuda a la deglución y a la digestión subsiguiente. Las partículas alimenticias de gran tamaño pueden digerirse, pero producen contracciones potentes y a menudo dolorosas de la musculatura esofágica. Las partículas que son pequeñas tienden a dispersarse cuando no hay saliva y también dificultan la deglución en virtud de que no forman un bolo alimenticio. El número de masticaciones que es óptimo depende del tipo de alimento, pero por lo general fluctúa entre 20 y 25.

Los pacientes desdentados por lo general están restringidos a una dieta blanda y tienen muchas dificultades para ingerir alimentos secos.

DEGLUCIÓN

La deglución es una respuesta refleja desencadenada por impulsos aferentes de los nervios trigémino, glosofaríngeo y vago (fig. 28-3). Estos impulsos son integrados en el núcleo del fascículo solitario y el núcleo ambiguo. Las fibras eferentes pasan a la musculatura faríngea y a la lengua a través de los nervios trigémino, facial e hipogloso. La deglución es iniciada por la acción voluntaria de juntar el contenido bucal sobre la lengua y propulsarlo hacia atrás hacia la faringe. Esto inicia una onda de contracción involuntaria de los músculos faríngeos que empuja el material hacia el esófago. La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis son parte de la respuesta refleja. Detrás del material se forma una contracción anular peristáltica del músculo esofágico, éste luego es arrastrado hacia el esófago a una velocidad de 4 cm/s, aproximadamente. Cuando la persona está en una posición vertical, los líquidos y los alimentos semisólidos por lo general caen por el efecto de la gravedad hacia la parte inferior del esófago delante de la onda peristáltica.

ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR

A diferencia del resto del esófago, la musculatura de la unión gastroesofágica (**esfínter esofágico inferior**; **LES**) es tónicamente activa pero se relaja con la deglución. La actividad tónica del LES entre las comidas impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. El LES está constituido por tres componentes (fig. 28-4). El músculo liso esofágico es más prominente en la unión con el estómago (esfínter intrínseco). Las fibras de la porción de los pilares del diafragma, que es un músculo esquelético, rodean al esófago en este punto (esfín-

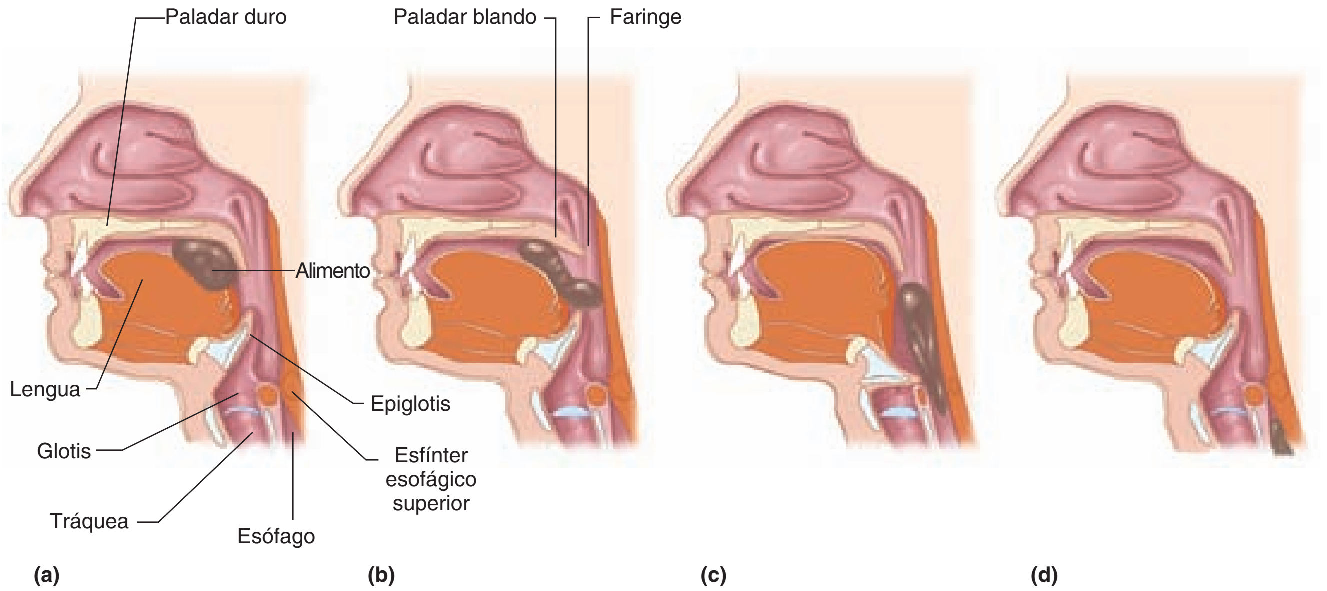

Paladar duro
Paladar blando
Faringe
Alimento
Lengua
Epiglotis
Glotis
Esfínter esofágico superior
Tráquea
Esófago
(a)
(b)
(c)
(d)

FIGURA 28-3 **Movimiento del alimento a través de la faringe y de la parte superior del esófago durante la deglución. (a)** La lengua empuja el bolo alimenticio hacia la parte posterior de la boca. **(b)** El paladar blando se eleva para evitar que el alimento entre en las vías nasales. **(c)** La epiglotis cubre la glotis para evitar que el alimento entre en la tráquea y el esfínter esofágico superior se relaje. **(d)** El alimento desciende hacia el esófago.

ter extrínseco) y ejercen una acción de pinza sobre el esófago. Además, las fibras oblicuas o del cabestrillo de la pared gástrica crean una válvula unidireccional que ayuda al cierre de la unión esofagogástrica e impide el reflujo cuando aumenta la presión intragástrica.

El tono del LES está sujeto a control neural. La liberación de acetilcolina por las terminaciones vagales produce la contracción del esfínter intrínseco y la liberación de NO y VIP por las interneuronas inervadas por otras fibras vagales hace que se relaje. La contracción de la porción de los pilares del diafragma, que está inervada por los nervios frénicos, está coordinada con la respiración y las contracciones de los músculos torácicos y abdominales. Por consiguiente, los esfínteres intrínseco y extrínseco operan en conjunto para permitir el flujo ordenado del alimento hacia el estómago e impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago (recuadro clínico 28-1).

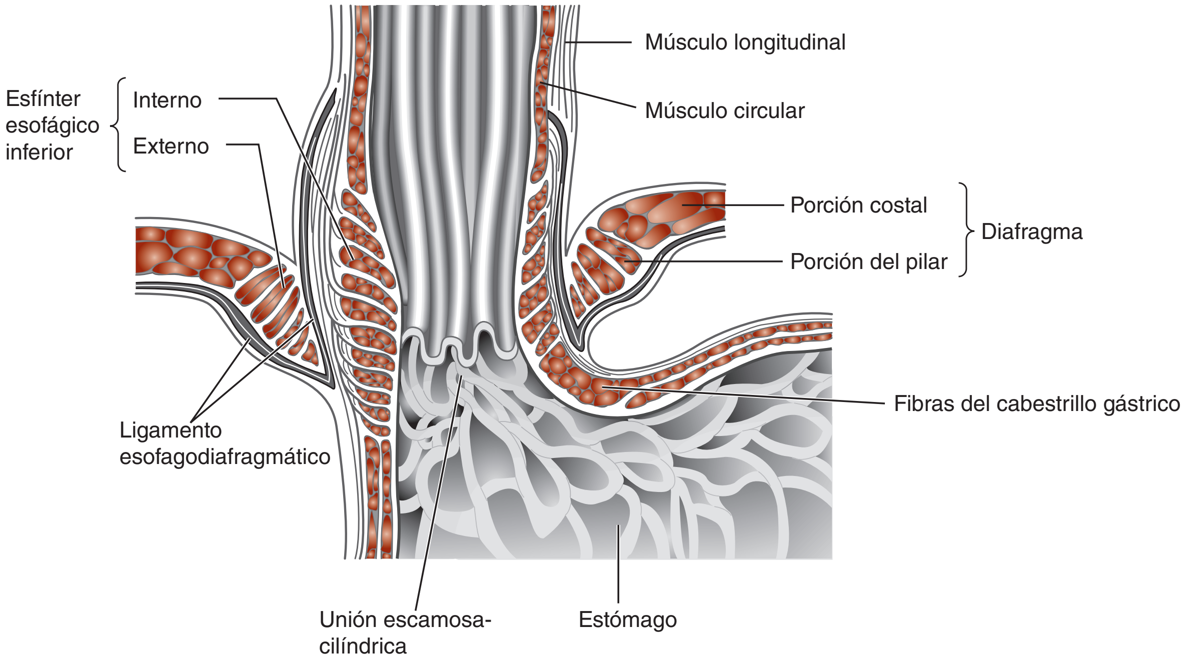

Esfínter esofágico inferior
Interno
Externo
Músculo longitudinal
Músculo circular
Porción costal
Porción del pilar
Diafragma
Fibras del cabestrillo gástrico
Ligamento esofagodiafragmático
Unión escamosa-cilíndrica
Estómago

FIGURA 28-4 **Unión esofagogástrica.** Obsérvese que el esfínter esofágico inferior (esfínter intrínseco) se complementa con la porción del pilar del diafragma (esfínter extrínseco) y que los dos están fijos entre sí por el ligamento esofagodiafragmático. (Reproducida con autorización de Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924. Copyright © 1997 por the Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

RECUADRO CLÍNICO 28-1

Trastornos motores del esófago

La acalasia (literalmente ausencia de relajación) es un trastorno en el cual el alimento se acumula en el esófago y este órgano experimenta una dilatación masiva. Se debe a aumento del tono del LES en reposo y relajación incompleta tras la deglución. En este trastorno hay una deficiencia del plexo mientérico del esófago en el LES, y la liberación de NO y VIP es defectuosa. Puede tratarse mediante la dilatación neumática del esfínter o con la incisión del músculo esofágico (miotomía). La inhibición de la liberación de acetilcolina mediante la inyección de toxina botulínica en el LES también es eficaz y produce alivio que persiste por varios meses. El trastorno opuesto es la insuficiencia del LES, que permite el reflujo del contenido ácido del estómago hacia el esófago (**reflujo gastroesofágico**). Este trastorno común produce pirosis y esofagitis y puede desencadenar ulceración y estenosis del esófago a causa de la cicatrización. En los casos graves, el esfínter intrínseco, el extrínseco, y en ocasiones los dos, están débiles, pero los casos menos graves son causados por los periodos intermitentes de reducciones no esclarecidas en el impulso neural hacia ambos esfínteres. El trastorno puede tratarse mediante la inhibición de la secreción de ácido con bloqueadores de los receptores H_2 u omeprazol (cap. 26). También puede intentarse el tratamiento quirúrgico que consiste en envolver una porción del fondo gástrico alrededor de la parte inferior del esófago de manera que el LES quede dentro de un túnel corto de estómago (funduplicatura), aunque en muchos pacientes que se someten a este procedimiento los síntomas con el tiempo reaparecen.

AEROFAGIA Y GAS INTESTINAL

Una fracción del aire inevitablemente se deglute durante el proceso de la ingestión de alimentos y bebidas (**aerofagia**). Una porción del aire deglutido es regurgitada (eructos) y parte de los gases que contiene se absorbe, pero la mayor parte del mismo pasa hacia el colon. En este segmento, se absorbe una parte del oxígeno, y el hidrógeno, el sulfuro de hidrógeno, el dióxido de carbono y el metano formado por las bacterias colónicas a partir de los carbohidratos y otras sustancias se agregan a él. Éste es expulsado luego mediante un **flato**. El olor en gran parte se debe a los sulfuros. El volumen de gas que normalmente se encuentra en el sistema digestivo humano es de: 200 ml aproximadamente, y la producción diaria es de 500 a 1 500 ml. En algunos individuos el gas presente en los intestinos produce cólicos, **borborigmos** (**ruidos**) y molestias abdominales.

ESTÓMAGO

El alimento es almacenado en el estómago; mezclado con ácido, moco y pepsina, y liberado a una velocidad constante y equilibrada hacia el duodeno.

MOTILIDAD Y VACIAMIENTO GÁSTRICOS

Cuando el alimento entra en el estómago, el fondo y la porción superior del cuerpo gástrico se relajan y dan cabida al alimento con un escaso aumento en la presión (**relajación receptiva**). El peristaltismo comienza luego en la porción inferior del cuerpo gástrico, mezclando y moliendo el alimento y permitiendo que pequeñas porciones semilíquidas del mismo pasen a través del píloro y entren en el duodeno.

La relajación receptiva es mediada por el vago y desencadenada por el movimiento de la faringe y del esófago. Las ondas peristálticas controladas por el ritmo eléctrico básico del estómago comienzan un poco después y arrastran el alimento hacia el píloro. La contracción de la porción distal del estómago causada por cada onda peristáltica a veces se denomina **sístole antral** y puede durar hasta 10 segundos. Las ondas ocurren tres a cuatro veces por minuto.

En la regulación del vaciamiento gástrico, el antro, el píloro y la porción superior del duodeno funcionan como una unidad. La contracción del antro va seguida de la contracción sucesiva de la región pilórica y del duodeno. En el antro, la contracción parcial que precede al contenido gástrico que avanza impide que los sólidos entren en el duodeno y en lugar de ello se mezclan y se muelen. El contenido gástrico más líquido es impulsado en pequeños chorros hacia el intestino delgado. En condiciones normales, no hay reflujo desde el duodeno, puesto que la contracción del segmento pilórico tiende a persistir un poco más tiempo que la del duodeno. La prevención del reflujo también puede deberse a la acción estimulante de la colecistocinina (CCK) y la secretina sobre el esfínter pilórico.

REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD Y DEL VACIAMIENTO GÁSTRICOS

La velocidad con la que el estómago se vacía hacia el duodeno depende del tipo de alimento que se ingiera. Los alimentos ricos en carbohidratos abandonan el estómago en el lapso de unas horas. Los alimentos con gran contenido de proteína lo abandonan con más lentitud, y el vaciamiento es más lento después de una comida que contiene grasas (fig. 28-5). La velocidad del vaciamiento también depende de la presión osmótica del material que entra en el duodeno. La hiperosmolalidad del contenido duodenal es percibida por los “osmorreceptores duodenales” que inician una disminución del vaciamiento gástrico, el cual probablemente es de origen neural.

Las grasas, los carbohidratos y el ácido presente en el duodeno inhiben la secreción de ácido gástrico y pepsina y la motilidad gástrica a través de mecanismos neurales y hormonales. Es posible que la hormona que interviene sea el péptido YY. También se ha implicado a la CCK como un inhibidor del vaciamiento gástrico (recuadro clínico 28-2).

VÓMITO

El vómito es un ejemplo de la regulación central de las funciones de motilidad intestinal. El vómito comienza con la sialorrea y la sensación de náuseas. El peristaltismo inverso vacía el material desde la porción superior del intestino delgado hacia el estómago. Se cierra la glotis para impedir la aspiración del vómito hacia la tráquea. Se retiene el aliento a la mitad de la inspiración. Los músculos de la pared abdominal se contraen y dado que el tórax se mantiene en una posición fija, la contracción aumenta la presión intraabdominal. El esfínter esofágico inferior y el esófago se

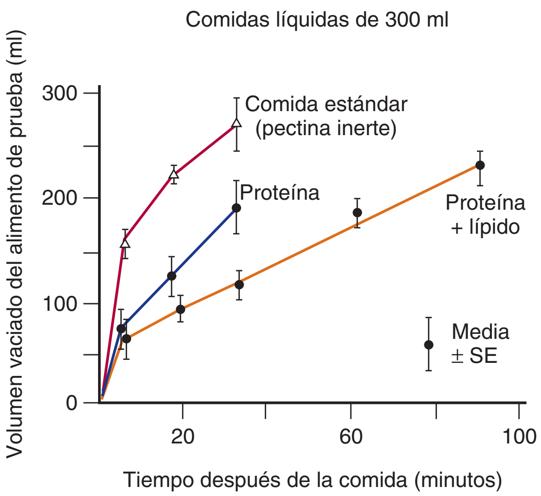


FIGURA 28-5 **Efecto de las proteínas y las grasas sobre la velocidad de vaciamiento del estómago humano.** A los sujetos se les alimentó con comidas líquidas de 300 ml. SE, error estándar. (Reproducida con autorización de Brooks FP: Integrative lecture. Response of the GI tract to a meal. *Undergraduate Teaching Project*. American Gastroenterological Association, 1974.)

RECUADRO CLÍNICO 28-2

Consecuencias de la derivación gástrica quirúrgica

Los pacientes con obesidad mórbida a menudo se someten a un procedimiento quirúrgico en el cual se aplican grapas al estómago de manera que la mayor parte del mismo queda excluida y por tanto se pierde la función de reservorio del estómago. En consecuencia, estos pacientes deben consumir comidas en pequeña cantidad y frecuentes. Si ingieren comidas abundantes los pacientes sometidos a gastrectomía a veces presentan síntomas de hipoglucemia aproximadamente 2 h después de las comidas debido a que la absorción rápida de glucosa desde el intestino provoca hiperglucemia y un aumento brusco de la secreción de insulina. La debilidad, los mareos y la sudoración posprandiales, a consecuencia entre otras cosas, de la hipoglucemia, son parte del “**síndrome de vaciamiento rápido**”, un síndrome molesto que se presenta en los pacientes en quienes se han resecado porciones del estómago o en quienes se ha realizado una anastomosis gastroyeyunal. Otra causa de los síntomas es la entrada rápida de comidas hipertónicas en el intestino; esto provoca el desplazamiento de tal cantidad de agua hacia el intestino que se produce hipovolemia e hipotensión importantes.

relajan y se expulsa el contenido gástrico. El “centro del vómito” en la formación reticular del bulbo raquídeo (fig. 28-6) consta de varios grupos dispersos de neuronas en esta región que controlan los diferentes componentes del acto del vómito.

La irritación de la mucosa del tubo digestivo alto es un estímulo que detona el vómito. Los impulsos son transmitidos desde la mucosa hasta el bulbo raquídeo a través de vías aferentes viscerales en los nervios simpáticos y el vago de cada lado. Otras causas de vómito pueden tener un origen central. Por ejemplo, las fibras aferentes de los núcleos vestibulares median la náusea y el vómito en la cinetosis. Otras neuronas aferentes

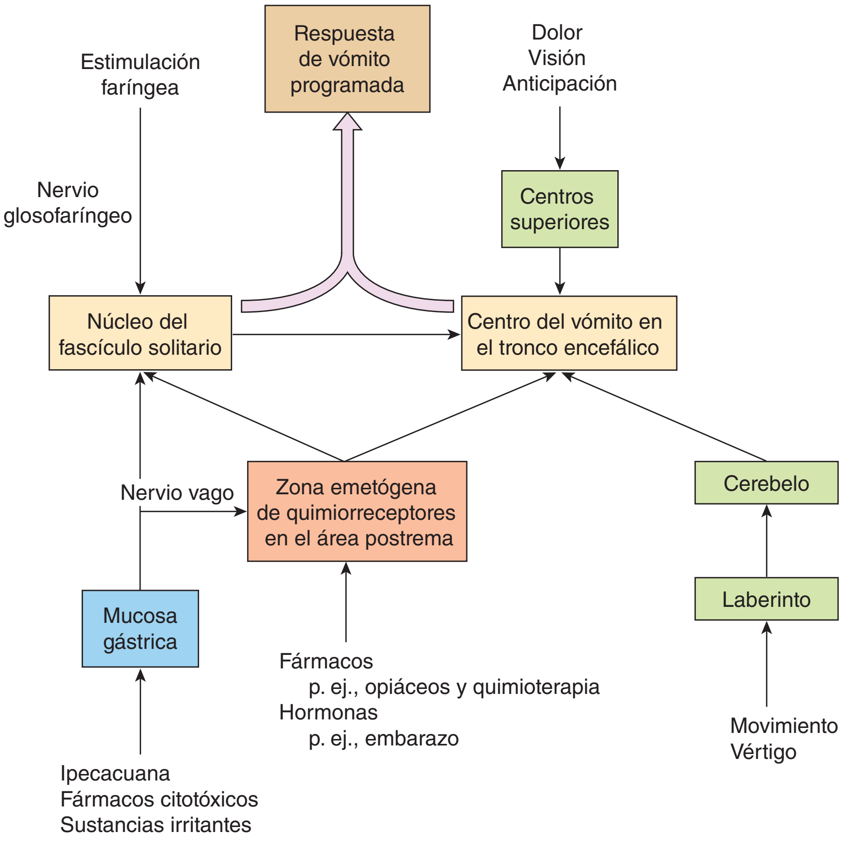

Estimulación faríngea
Respuesta de vómito programada
Dolor
Visión
Anticipación
Nervio glosofaríngeo
Centros superiores
Núcleo del fascículo solitario
Centro del vómito en el tronco encefálico
Nervio vago
Zona emetógena de quimiorreceptores en el área postrema
Cerebelo
Laberinto
Mucosa gástrica
Fármacos
p. ej., opiáceos y quimioterapia
Hormonas
p. ej., embarazo
Movimiento
Vértigo
Ipecacuana
Fármacos citotóxicos
Sustancias irritantes

FIGURA 28-6 **Vías neurales que inician el vómito en respuesta a diversos estímulos.**

probablemente llegan a las zonas del control del vómito desde el diencéfalo y el sistema límbico, ya que también ocurren respuestas eméticas a los estímulos con carga emocional. Por consiguiente, se habla de "olores nauseabundos" y "aspectos nauseabundos".

Las células quimiorreceptoras presentes en el bulbo raquídeo también pueden iniciar el vómito cuando son estimuladas por determinadas sustancias químicas que se hallan en la circulación sanguínea. La **zona emetógena de quimiorreceptores** en la cual se encuentran estas células (fig. 28-6) es el **área postrema**, una banda de tejido en forma de V que se encuentra en las paredes laterales del cuarto ventrículo cerca del óbex. Esta estructura es uno de los órganos periventriculares (véase cap. 34) y no está protegida por la barrera hematoencefálica. Las lesiones del área postrema tienen escaso efecto sobre la respuesta del vómito ante la irritación gastrointestinal o en la cinetosis, pero suprimen el vómito que se presenta tras la inyección de apomorfina y otros emetizantes. Tales lesiones también disminuyen el vómito en la uremia y la náusea por radiación, los cuales pueden relacionarse a la producción endógena de sustancias emetizantes que pasan a la circulación sanguínea.

Al parecer, la serotonina (5-HT) liberada por las células enterocromafines del intestino delgado inicia los impulsos a través de los receptores 5-HT$_3$ que detonan el vómito. Además, existen receptores D$_2$ de dopamina y receptores 5-HT$_3$ en el área postrema y en el núcleo adyacente del fascículo solitario. Los antagonistas de los receptores 5-HT$_3$ como el ondansetrón y los antagonistas de los receptores D$_2$ como la clorpromazina y el haloperidol son bloqueadores eficaces. Los corticoesteroides, los cannabinoides y las benzodiazepinas, solos o en combinación con los bloqueadores de los receptores 5-HT$_3$ y D$_2$, también son útiles en el tratamiento del vómito producido por la quimioterapia. Se desconocen los mecanismos de acción de los corticoesteroides y los canabinoides, en tanto que las benzodiazepinas probablemente reducen la ansiedad que acompaña a la quimioterapia.

INTESTINO DELGADO

En el intestino delgado, el contenido intestinal es mezclado con las secreciones de las células de la mucosa y con el jugo pancreático y la bilis.

MOTILIDAD INTESTINAL

Ya se describieron antes los complejos motores migratorios (MMC) que pasan por todo el intestino a intervalos periódicos durante el estado de ayuno y su reemplazo por las contracciones peristálticas y otras más que están controladas por el ritmo eléctrico básico (BER). En el intestino delgado, hay un promedio de 12 ciclos de BER/min en la porción proximal del yeyuno, que disminuyen a 8/min en la porción distal del íleon. Existen tres tipos de contracciones del músculo liso: ondas peristálticas, contracciones de segmentación y contracciones tónicas. El **peristaltismo** ya se describió antes. Propulsa el contenido intestinal (**quimo**) hacia el colon. Las **contracciones de segmentación** (fig. 28-1), también descritas ya, desplazan el quimo de un lado a otro y aumentan su contacto con la superficie de la mucosa. Estas contracciones son iniciadas por incrementos focales del ingreso de Ca^{2+} con ondas de mayor concentración de Ca^{2+} difundiéndose a partir de cada foco. Las **contracciones tónicas** son relativamente prolongadas y, en efecto, separan un segmento de otro en el intestino. Obsérvese que estos dos últimos tipos de contracciones hacen más lento el tránsito en el intestino delgado hasta el punto en el cual en realidad es más prolongado cuando el individuo se alimenta que cuando está en ayuno. Esto permite un contacto más prolongado del quimo con los enterocitos y favorece la absorción (recuadro clínico 28-3).

RECUADRO CLÍNICO 28-3

Íleo

Cuando los intestinos sufren un traumatismo, se produce una inhibición directa del músculo liso, que ocasiona reducción de la motilidad intestinal. Se debe en parte a la activación de receptores opiáceos y se alivia al administrar fármacos bloqueadores de los opiáceos. Cuando ocurre irritación del peritoneo, se presenta una inhibición refleja secundaria a un aumento de la descarga de las fibras noradrenérgicas en los nervios esplácnicos. Los dos tipos de inhibición operan para producir íleo paralítico (**adinámico**) después de operaciones abdominales. Dada la disminución difusa de la actividad peristáltica del intestino delgado, su contenido no es propulsado hacia el colon y presenta distensión irregular con bolsas de gas y líquido. Se restablece el peristaltismo intestinal en un lapso de 6 a 8 h, seguido del peristaltismo gástrico, pero la actividad colónica tarda dos a tres días en restablecerse. El íleo adinámico puede aliviarse si se inserta una sonda por la nariz hasta el intestino delgado y se aspira el líquido y el gas durante algunos días hasta que se restablezca el peristaltismo.

COLON

El colon sirve como un reservorio para los residuos de los alimentos que no pueden digerirse o absorberse (fig. 28-7). Asimismo, la motilidad de este segmento disminuye su velocidad para permitir que el colon absorba agua, Na$^+$ y otros minerales. Al absorber casi 90% del líquido, convierte los 1 000 a 2 000 ml de quimo isotónico que entran en el colon cada día desde el íleon en casi 200 a 250 ml de heces semisólidas.

MOTILIDAD DEL COLON

El íleon está relacionado con el colon por una estructura conocida como la válvula ileocecal, que restringe el reflujo del contenido colónico y sobre todo el gran número de bacterias comensales hacia el íleon relativamente estéril. La porción del íleon que contiene la válvula ileocecal se proyecta levemente hacia el ciego, de manera que los incrementos de la presión colónica lo cierran a presión, en tanto que los incrementos en la presión ileal lo abren. Normalmente está cerrado. Cada vez que llega una onda peristáltica, se abre brevemente y permite que parte del quimo ileal se descargue en el ciego. Cuando el alimento sale del estómago, el ciego se relaja y aumenta el paso del quimo a través de la válvula ileocecal (**reflejo gastroileal**). Es posible que éste sea un reflejo vagal.

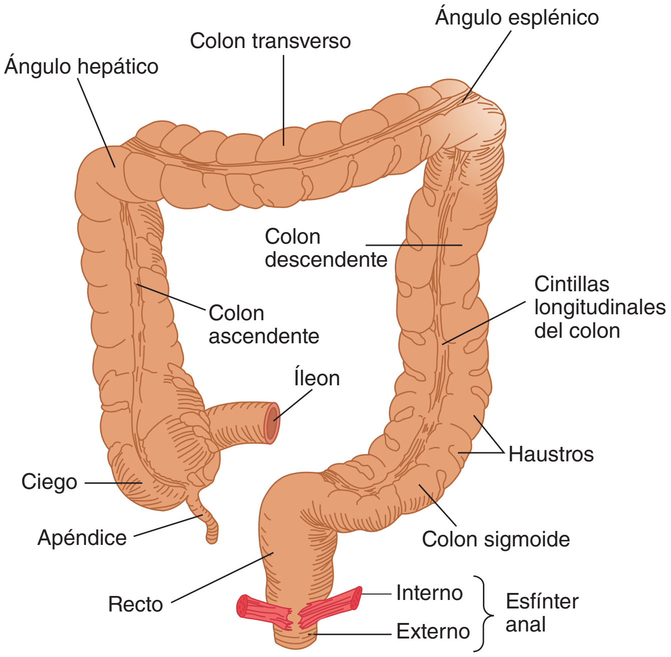


FIGURA 28-7 **El colon humano.**

Los movimientos del colon incluyen las contracciones de segmentación y las ondas peristálticas similares a las que ocurren en el intestino delgado. Las contracciones de segmentación mezclan el contenido del colon y, al poner en contacto una mayor parte del mismo con la mucosa, facilitan la absorción. Las ondas peristálticas impulsan el contenido intestinal hacia el recto, aunque a veces ocurren ondas antiperistálticas débiles. Un tercer tipo de contracción que se presenta únicamente en el colon es la **contracción de acción masiva**, en la cual hay una contracción simultánea del músculo liso en grandes segmentos confluentes. Estas contracciones desplazan material de una porción del colon a otra (recuadro clínico 28-4). También desplazan el material hacia el recto, y la distensión rectal inicia el reflejo de defecación (véase adelante).

Los movimientos del colon son coordinados por el ritmo eléctrico básico (BER) del colon. La frecuencia de esta onda, a diferencia de la que se observa en el intestino delgado, aumenta a lo largo del colon, desde casi 2/min en la válvula ileocecal hasta 6/min en el sigmoide.

TIEMPO DE TRÁNSITO EN EL INTESTINO DELGADO Y EL COLON

La primera parte de una comida de prueba llega al ciego aproximadamente en 4 h, y todas las porciones no digeridas entran al colon en un lapso de 8 a 9 h. En promedio, los primeros residuos de la comida atraviesan el primer tercio del colon en 6 h, el segundo tercio en 9 h y llegan a la porción terminal del colon (el colon sigmoide) en 12 h. Desde el colon sigmoide hasta el ano, el transporte es mucho más lento (recuadro clínico 28-5). Cuando se administran microesferas de colores junto con una comida, un promedio de 70% de ellas se recupera en las heces en 72 h, pero se recuperan todas después de una semana. El tiempo de tránsito, las fluctuaciones de la presión y los cambios del pH del tubo digestivo se pueden observar monitoreando el avance de una pequeña tableta que contiene sensores y un radiotransmisor miniatura.

RECUADRO CLÍNICO 28-4

Enfermedad de Hirschsprung

Algunos niños presentan un trastorno genéticamente determinado de la motilidad colónica que se conoce como enfermedad de Hirschsprung o **megacolon aganglionar**, el cual se caracteriza por distensión abdominal, anorexia y laxitud. La enfermedad suele diagnosticarse en los lactantes y afecta hasta 1 de cada 5 000 nacidos vivos. Se debe a la ausencia congénita de las células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de un segmento del colon distal, como resultado de la falta de migración craneocaudal normal de las células de la cresta neural durante el desarrollo. La acción de las endotelinas sobre el receptor de endotelina B (cap. 7) es necesaria para la migración normal de determinadas células de la cresta neural, y los ratones con genes inactivados que carecen de los receptores de endotelina B presentan megacolon. Además, al parecer una causa de megacolon aganglionar congénito en el ser humano es una mutación en el gen del receptor de endotelina B. La falta de peristaltismo en los pacientes con este trastorno hace que las heces se desplacen con dificultad por el segmento aganglionar, y los niños con enfermedad defecan muy pocas veces, aproximadamente una vez cada tres semanas. Los síntomas pueden aliviarse por completo si se reseca el segmento aganglionar y se anastomosa la porción del colon proximal con el recto.

DEFECACIÓN

La distensión del recto por las heces inicia contracciones reflejas de su musculatura y el deseo de defecar. En el ser humano, la inervación simpática del esfínter anal interno (involuntaria) es excitatoria, en tanto que la inervación parasimpática es inhibitoria. Este esfínter se relaja cuando se distiende el recto. La inervación del esfínter anal externo, un músculo esquelético, se deriva del nervio pudendo interno. El esfínter se mantiene en un estado de contracción tónica y la distensión moderada del recto aumenta la fuerza de su contracción (fig. 28-8). El deseo urgente de defecar ocurre inicialmente cuando la presión del recto aumenta a casi 18 mmHg. Cuando esta presión llega a los 55 mmHg, tanto el esfínter externo como el interno se relajan y hay una expulsión refleja del contenido del recto. Es por esto que se puede presentar evacuación refleja del recto aunque exista una lesión de la médula espinal.

Antes de llegar a la presión que relaja el esfínter anal externo, se puede iniciar la defecación voluntaria mediante el esfuerzo de defecación. En condiciones normales, el ángulo entre el ano y el recto es casi de 90° (fig. 28-9), esto más la contracción del músculo puborrectal inhiben la defecación. Con el esfuerzo para evacuar, los músculos abdominales se contraen, el piso pélvico desciende 1 a 3 cm y se relaja el músculo puborrectal. Se reduce el ángulo anorrectal a 15 grados o menos. Esto se combina con la relajación del esfínter anal externo y se produce la defecación. Por consiguiente, la defecación es un reflejo medular que

RECUADRO CLÍNICO 28-5

Estreñimiento

El estreñimiento se define como una disminución patológica de las defecaciones. Anteriormente se consideraba que reflejaba cambios en la motilidad, pero la eficacia reciente de un fármaco diseñado para mejorar la secreción de cloruro en el tratamiento del estreñimiento crónico sugiere que las alteraciones del equilibrio entre la secreción y la absorción colónicas también podrían contribuir a la génesis de los síntomas. A los pacientes con estreñimiento persistente y sobre todo aquellos que presentan un cambio reciente en los hábitos de defecación, se les debe explorar cuidadosamente para descartar enfermedades orgánicas subyacentes. Sin embargo, muchas personas normales defecan sólo una vez cada dos a tres días, aun cuando otras defequen una vez al día y algunas hasta tres veces al día. Por otra parte, los únicos síntomas causados por el estreñimiento son anorexia, molestia y distensión abdominal leves. Estos síntomas no se deben a la absorción de "sustancias tóxicas", ya que rápidamente se alivian con la evacuación del recto y se pueden reproducir con la distensión del recto por material inerte. En las sociedades occidentales, la cantidad de información errónea y la aprensión excesiva con respecto al estreñimiento probablemente sobrepasan lo relativo a cualquier otro tema de salud. Los síntomas diferentes a los antes descritos, que el dominio público atribuye al estreñimiento, se deben a la ansiedad o a otras causas.

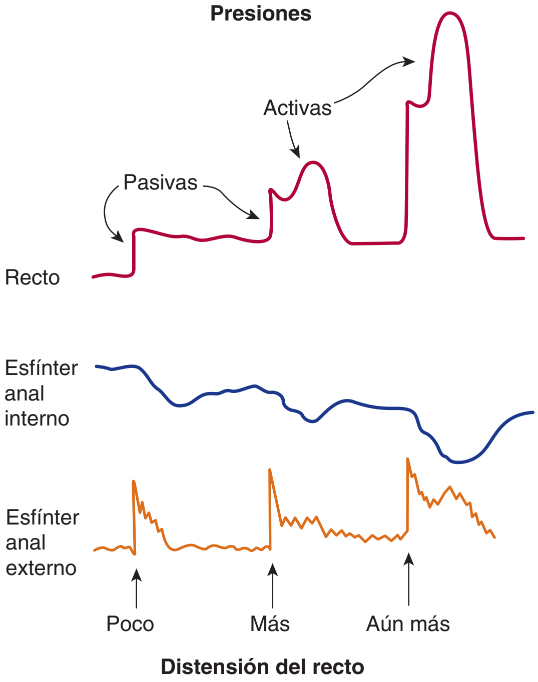


FIGURA 28-8 Respuesta del recto a la distensión por presiones menores de 55 mmHg. La distensión produce tensión pasiva debida al estiramiento de la pared del recto, y una tensión activa adicional cuando se contrae el músculo liso de la pared. (Reproducida con autorización de Davenport HW: *A Digest of Digestion,* 2nd ed. Year Book, 1978.)

se puede inhibir voluntariamente si se mantiene contraído el esfínter externo o se favorece por la relajación del esfínter y la contracción de los músculos abdominales.

La distensión del estómago por los alimentos inicia las contracciones del recto y, a menudo, el deseo de defecar. A esta respuesta se le denomina **reflejo gastrocólico**, y es posible que aumente por la acción de la gastrina sobre el colon. En virtud de este reflejo, por regla, en los niños la defecación ocurre después de las comidas.

En los adultos, el hábito y los factores culturales juegan un papel importante para determinar el momento en el cual se presenta la defecación.

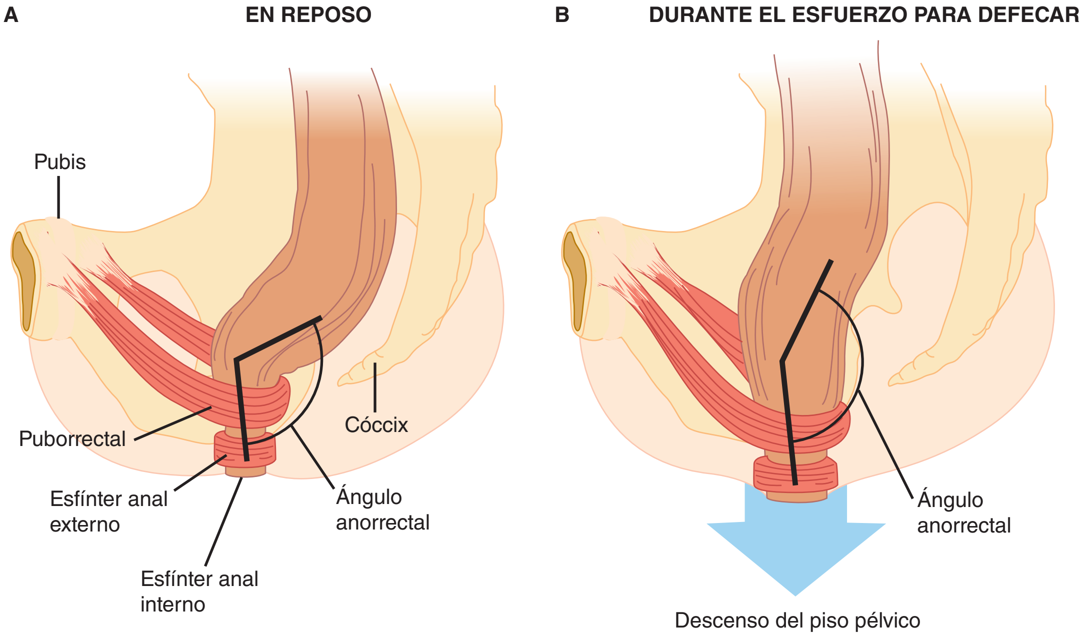


FIGURA 28-9 Corte sagital de la región anorrectal en reposo (arriba) y durante el esfuerzo de defecación (abajo). Obsérvese la reducción del ángulo anorrectal y el descenso del piso pélvico durante el esfuerzo de defecación. (Modificada y reproducida con autorización de Lembo A, Camilleri, M: Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349:1360.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los factores reguladores que rigen la secreción gastrointestinal también controlan su motilidad para reblandecer el alimento, mezclarlo con las secreciones e impulsarlo por todo el tubo digestivo.
- Los dos tipos principales de motilidad son el peristaltismo y la segmentación, cuya función es impulsar o retrasar y mezclar el contenido luminal, respectivamente. El peristaltismo implica contracciones y relajaciones coordinadas en la parte proximal y distal al bolo alimenticio.
- El potencial de membrana de la mayor parte del músculo liso gastrointestinal experimenta fluctuaciones rítmicas que se desplazan a todo lo largo del intestino. El ritmo varía en diferentes segmentos intestinales y es establecido por las células de marcapaso que se conocen como células intersticiales de Cajal. Este ritmo eléctrico básico (BER) genera zonas de contracción muscular cuando los estímulos superponen potenciales en punta sobre la porción despolarizante de las ondas de BER.
- En el periodo entre los alimentos, el intestino se mantiene relativamente inerte, pero cada 90 minutos, aproximadamente, se difunde una extensa onda peristáltica desencadenada por la hormona motilina. Se cree que este complejo motor migratorio tiene una función de "limpieza".
- La deglución es desencadenada en estructuras centrales y es coordinada con una onda peristáltica a lo largo del esófago que impulsa el bolo alimenticio hacia el estómago, incluso en contra del efecto de la gravedad. La relajación del esfínter esofágico inferior está sincronizada para preceder la llegada del bolo, limitando de esta manera el reflujo del contenido gástrico. No obstante, el reflujo gastroesofágico es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes.
- El estómago da cabida al alimento mediante un proceso de relajación receptiva. Esto permite un aumento del volumen sin un incremento importante en la presión. Así, el estómago funciona mezclando el alimento y controlando su descarga hacia los segmentos distales.
- El contenido luminal se desplaza con lentitud a través del colon, lo cual favorece la recuperación del agua. La distensión del recto produce la contracción refleja del esfínter anal interno y el deseo de defecar. Después de que se logra el control de los esfínteres, la defecación puede demorarse hasta un momento conveniente mediante la contracción voluntaria del esfínter anal externo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En los lactantes, la defecación suele ocurrir después de una comida. La causa de las contracciones colónicas en esta situación es
   A) la histamina
   B) el aumento de las concentraciones de CCK en la circulación sanguínea
   C) el reflejo gastrocólico
   D) el aumento de las concentraciones de somatostatina en la circulación sanguínea
   E) el reflejo enterogástrico

2. Los síntomas del síndrome de vaciamiento rápido (molestia después de las comidas en los pacientes con derivaciones intestinales como la anastomosis gastroyeyunal) son causados en parte por:
   A) aumento de la presión arterial
   B) aumento de la secreción de glucagon
   C) aumento de la secreción de CCK
   D) hipoglucemia
   E) hiperglucemia

3. Las presiones gástricas raras veces aumentan por arriba de los niveles que abren el esfínter esofágico inferior, aun cuando el estómago esté lleno de comida. ¿A cuál de los siguientes procesos se debe este fenómeno?
   A) peristaltismo
   B) reflejo gastroileal
   C) segmentación
   D) estimulación del centro del vómito
   E) relajación receptiva

4. ¿Cuál de las siguientes sustancias detona el complejo motor migratorio?
   A) motilina
   B) NO
   C) CCK
   D) somatostatina
   E) secretina

5. En un paciente con acalasia cabe esperar que ocurra una disminución de:
   A) peristaltismo esofágico
   B) expresión de sintetasa de NO neuronal en la unión esofagogástrica
   C) receptores de acetilcolina
   D) liberación de sustancia P
   E) contracción de los pilares del diafragma

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.

Cohen S, Parkman HP: Heartburn—A serious symptom. N Engl J Med 1999;340:878.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349:1360.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mayer EA, Sun XP, Willenbucher RF: Contraction coupling in colonic smooth muscle. Annu Rev Physiol 1992;54:395.

Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924.

Sanders KM, Warm SM: Nitric oxide as a mediator of noncholinergic neurotransmission. Am J Physiol 1992;262:G379.

CAPÍTULO

29

Funciones transportadora y metabólica del hígado

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las principales funciones hepáticas con respecto al metabolismo, la desintoxicación y la excreción de sustancias hidrófobas.
- Comprender la anatomía funcional del hígado y las disposiciones relativas de los hepatocitos, los colangiocitos, las células endoteliales y las células de Kupffer.
- Definir las características de la circulación hepática y de qué manera contribuyen a las funciones hepáticas.
- Identificar las proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado.
- Describir la formación de bilis, sus componentes y el papel que desempeña en la excreción de colesterol y bilirrubina.
- Enunciar los mecanismos por los cuales el hígado contribuye a la homeostasis del amoniaco dentro del organismo y las consecuencias de la disfunción de estos mecanismos, sobre todo para la función cerebral.
- Identificar los mecanismos que hacen posible el funcionamiento normal de la vesícula biliar y los fundamentos de la litiasis biliar.

INTRODUCCIÓN

El hígado es la glándula de mayor tamaño del organismo. Es esencial para la vida por cuanto lleva a cabo una vasta gama de funciones bioquímicas y metabólicas, entre ellas, eliminar del cuerpo las sustancias que podrían ser nocivas si se acumulasen, y excretar los metabolitos de fármacos y sustancias. Es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrimentos que se absorben a través de la pared intestinal; asimismo, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos y que también funciona como un líquido excretor. Por tanto, el hígado y el sistema biliar vinculado han desarrollado diversas características estructurales y fisiológicas, las cuales sustentan un amplio grupo de funciones decisivas.

HÍGADO

ANATOMÍA FUNCIONAL

Una función importante del hígado es hacer las veces de un filtro entre la sangre que proviene del sistema digestivo y la sangre del resto del organismo. La sangre derivada de los intestinos y de otras vísceras, llega al hígado a través de la vena porta. Esta sangre se filtra en los sinusoides entre las láminas de células hepáticas y acaba por drenar hacia las venas hepáticas, que desembocan en la vena cava inferior. Durante su paso a través de las láminas hepáticas, se experimentan considerables modificaciones clínicas. La bilis se forma en el otro lado de cada lámina. La bilis pasa al intestino a través del conducto hepático (fig. 29-1).

En cada lóbulo del hígado, las láminas de células hepáticas suelen tener el espesor de una sola célula. Se producen brechas considerables entre las células endoteliales, y el plasma se halla en íntimo contacto con las células (fig. 29-2). La sangre de la arteria hepática también entra en los sinusoides. Las venas centrales confluyen para formar las venas hepáticas, las cuales drenan hacia la vena cava inferior. El tiempo de tránsito promedio para la sangre a través del lóbulo hepático desde la vénula portal hasta la vena hepática central es de unos 8.4 s. Más adelante se exponen detalles adicionales sobre las características de la

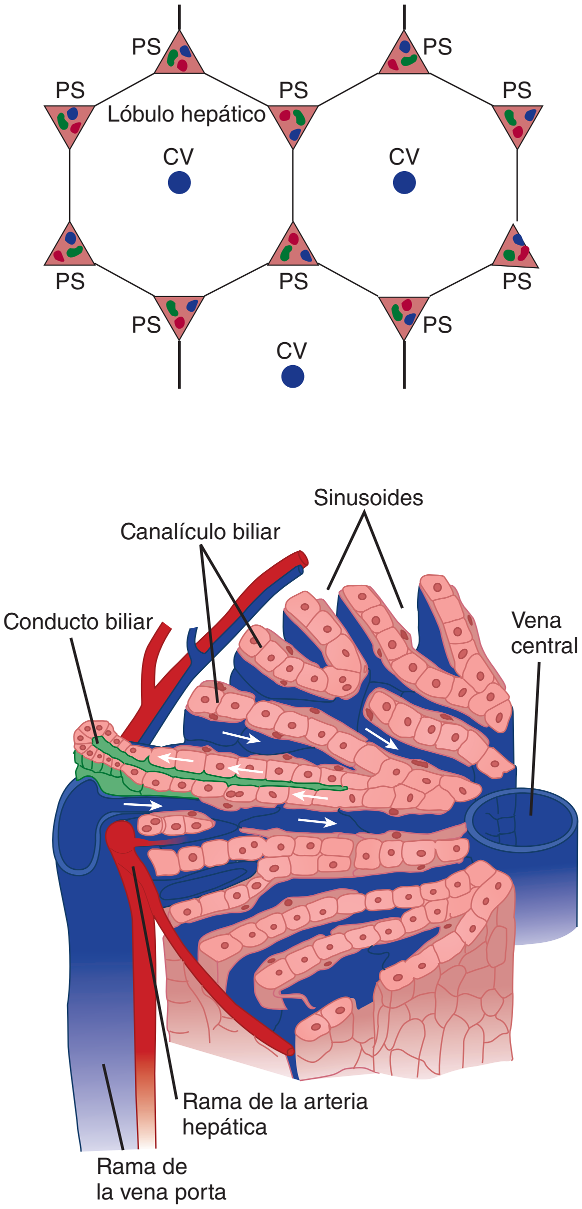


FIGURA 29-1 **Arriba:** organización hepática. CV, vena central; PS, espacio portal que contiene ramas del conducto biliar (verde), vena porta (azul) y arteria hepática (rojo). **Abajo:** disposición de las láminas de células hepáticas, los sinusoides y los conductos biliares en un lóbulo hepático, que muestra el flujo centrípeto de la sangre en los sinusoides hacia la vena central, y el flujo centrífugo de la bilis en los canalículos biliares hacia los conductos biliares. (Con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. Saunders, 1986.)

microcirculación y la macrocirculación del hígado, las cuales son decisivas para la función de este órgano. Múltiples macrófagos (**células de Kupffer**) están fijos en el endotelio de los sinusoides y se proyectan hacia la luz. En el capítulo 3 se describen las funciones de estas células fagocíticas.

Cada célula hepática también se encuentra en aposición con varios canalículos biliares (fig. 29-2). Éstos drenan hacia los conductos biliares intralobulillares y éstos se fusionan por medio de conductos biliares interlobulillares para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Estos últimos se unen fuera del hígado para formar el colédoco. El conducto cístico drena la vesícula biliar. El conducto hepático se une con el cístico para formar el colédoco (fig. 29-1). Éste ingresa al duodeno al nivel de la papila duodenal. Su orificio está rodeado por el esfínter de Oddi y suele unirse al conducto pancreático principal inmediatamente antes de entrar en el duodeno. El esfínter suele estar cerrado, pero cuando el contenido gástrico ingresa al duodeno, se libera colecistocinina (CCK); tal hormona gastrointestinal relaja el esfínter y provoca la contracción de la vesícula biliar.

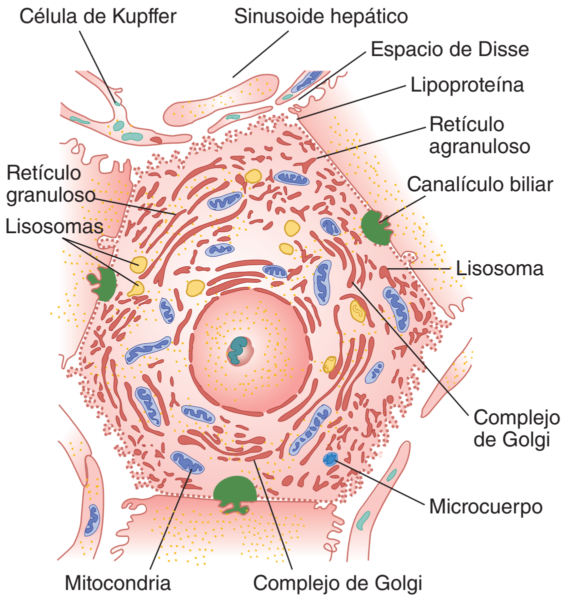


FIGURA 29-2 **Hepatocito.** Obsérvese la relación de las células con los canalículos biliares y los sinusoides. También nótense los amplios orificios entre las células endoteliales adyacentes al hepatocito. (Con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. Saunders, 1986.)

Las paredes de los conductos biliares extrahepáticos y de la vesícula biliar contienen tejido fibroso y músculo liso; aquéllas están revestidas por una capa de células cilíndricas con glándulas mucosas dispersas. En la vesícula biliar, la superficie tiene considerables pliegues; esto aumenta su área de superficie y confiere a la porción interior de la vesícula biliar un aspecto de panal de abejas. El conducto cístico también tiene pliegues que forman las llamadas válvulas espirales. Se considera que esta disposición aumenta la turbulencia de la bilis en su salida de la vesícula biliar y, con ello, disminuye el riesgo de precipitación y formación de cálculos biliares.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

Se forman grandes brechas entre las células endoteliales de las paredes de los sinusoides hepáticos y éstos son muy permeables. En la figura 29-1, se muestra cómo las ramas intrahepáticas de la arteria hepática y la vena porta convergen en los sinusoides y drenan hacia las venas lobulillares centrales del hígado. La unidad funcional de este órgano es el ácino. Cada ácino se encuentra en el extremo de un tallo vascular que contiene las ramas terminales de las venas porta, las arterias hepáticas y las vías biliares. La sangre fluye del centro de esta unidad funcional hacia las ramas terminales de las venas hepáticas en la periferia (fig. 29-3). Ésta es la causa de que la porción central del ácino, a

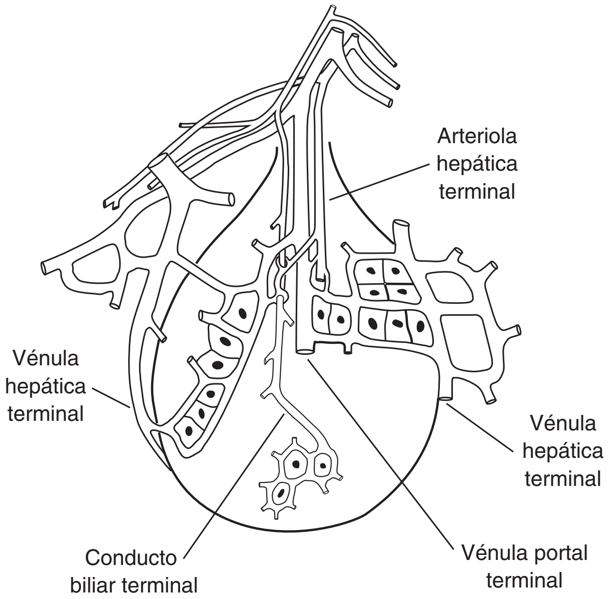


FIGURA 29-3 Concepto del ácino como la unidad funcional del hígado. En cada ácino, la sangre en la vénula portal y la arteriola hepática entra en el centro del ácino y fluye hacia fuera rumbo a la vénula hepática. (Con autorización de Lautt WW, Greenway CV: Conceptual review of the hepatic vascular bed. Hepatology 1987;7:952. Copyright © 1987 by The American Association for the Study of Liver Diseases.)

veces denominada zona 1, esté bien oxigenada, que la zona intermedia (zona 2) se encuentre moderadamente bien oxigenada y que la zona periférica (zona 3) sea la menos oxigenada y la más susceptible a la lesión anóxica. Las venas hepáticas drenan hacia la vena cava inferior. Los ácinos se han equiparado con las uvas o las bayas, cada una sobre un tallo vascular. El hígado humano contiene alrededor de 100 000 ácinos.

La presión de la vena porta normalmente es de unos 10 mmHg en el ser humano y la presión venosa hepática es de casi 5 mmHg. La presión media en las ramas de la arteria hepática que convergen en los sinusoides es de 90 mmHg, aproximadamente, pero la presión en los sinusoides es más baja en comparación con la presión venosa portal, de manera que ocurre un descenso notable de la presión a lo largo de las arteriolas hepáticas. Este decremento de la presión se ajusta de tal manera, que existe una relación inversa entre el flujo sanguíneo de las arterias hepáticas y de las venas porta. Esta relación inversa puede preservarse en parte por la velocidad a la cual se elimina la adenosina de la región que circunda a las arteriolas. De acuerdo con esta hipótesis, la adenosina es producida por el metabolismo a una tasa constante. Cuando se reduce el flujo portal, éste es depurado con más lentitud, y la acumulación local de adenosina dilata las arteriolas terminales. Es más, en el periodo entre las comidas, muchos de los sinusoides se hallan colapsados. Por otra parte, luego de ingerir un alimento, cuando el flujo portal del hígado desde el intestino aumenta de modo considerable, se incorporan estos sinusoides de “reserva”. Tal orden significa que las presiones portales no aumentan en proporción lineal al flujo portal, hasta que se han alistado todos los sinusoides. Esto puede ser importante para evitar la pérdida de líquido por el hígado tan permeable en condiciones normales. De hecho, si las presiones hepáticas están aumentadas en estados patológicos (como el endurecimiento del hígado presente en la cirrosis), muchos litros de líquido pueden acumularse en la cavidad peritoneal, como ocurre en la ascitis.

Las raicillas de la vena porta intrahepática tienen músculo liso en sus paredes, el cual es inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas vasoconstrictoras que llegan al hígado a través de la tercera a undécimas raíces ventrales dorsales y los nervios esplácnicos. La inervación vasoconstrictora de la arteria hepática se deriva del plexo simpático hepático. Ninguna fibra vasodilatadora conocida llega al hígado. Cuando aumenta la presión venosa sistémica, las raicillas de la vena porta experimentan dilatación pasiva y aumenta la cantidad de sangre en el hígado. En la insuficiencia cardiaca congestiva, esta congestión venosa hepática quizá sea extrema. A la inversa, si ocurre una descarga noradrenérgica difusa en respuesta a un descenso de la presión arterial sistémica, las raicillas portales intrahepáticas se constriñen, aumenta la presión portal y se intensifica el flujo sanguíneo a través del hígado, desviándose de casi todo el órgano. La mayor parte de la sangre del hígado entra en la circulación sistémica. La constricción de las arteriolas hepáticas desvía la sangre del hígado, y la constricción de las arteriolas mesentéricas reduce la afluencia portal. En el estado de choque grave, el flujo sanguíneo hepático tal vez se encuentre disminuido al grado de generar una necrosis hepática en placas.

FUNCIONES HEPÁTICAS

En el cuadro 29-1, se resumen las múltiples funciones complejas que tiene el hígado. Algunas de ellas se analizan brevemente en estos apartados.

METABOLISMO Y DESINTOXICACIÓN

Va más allá del alcance de este libro describir todas las funciones metabólicas hepáticas. Más bien, se analizan los aspectos más esenciales relacionados con la fisiología del tubo digestivo. En primer término, el hígado desempeña funciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, el almacenamiento del glucógeno, la conversión de la lactosa y la fructosa en glucosa y la gluconeogénesis, lo mismo que muchas de las reacciones descritas en el capítulo 1. Los sustratos para estas reacciones se derivan de los productos de la digestión y la absorción de los carbohidratos que son transportados desde el intestino hacia el hígado a través de la sangre portal. El hígado también desempeña una función importante para mantener la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, si es necesario (la llamada **función amortiguadora de glucosa** del hígado). En la insuficiencia hepática, suele presentarse hipoglucemia. Asimismo, este órgano contribuye al metabolismo de los lípidos; brinda soporte a una alta tasa de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al hígado en sí y a otros órganos. Los aminoácidos y dos fragmentos de carbono derivados de los carbohidratos también son convertidos en lípidos en el hígado para su almacenamiento. Esta glándula sintetiza la mayor parte de las lipoproteínas que necesita el organismo y conserva la homeostasis del colesterol al sintetizar esta molécula y convertir el exceso de éste en ácidos biliares.

El hígado desintoxica la sangre de sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo (recuadro clínico 29-1). Parte de esta función es de carácter físico (las bacterias

CUADRO 29-1 **Principales funciones hepáticas**

Formación y secreción de bilis
Metabolismo de nutrimentos y vitaminas
Glucosa y otros glúcidos
Aminoácidos
Lípidos
Ácidos grasos
Colesterol
Lipoproteínas
Vitaminas liposolubles
Vitaminas hidrosolubles
Inactivación de varias sustancias
Toxinas
Esteroides
Otras hormonas
Síntesis de proteínas plasmáticas
Proteínas de fase aguda
Albúmina
Factores de la coagulación
Proteínas fijadoras de esteroides y de otras hormonas
Inmunidad
Células de Kupffer

RECUADRO CLÍNICO 29-1

Encefalopatía hepática

La importancia clínica del metabolismo hepático del amoniaco se pone de manifiesto en la insuficiencia hepática, en la cual las mayores concentraciones de amoniaco en la circulación sanguínea producen encefalopatía hepática. Al principio, los pacientes pueden parecer confundidos solamente, pero si no se tratan, el trastorno evoluciona al coma y a los cambios cognitivos irreversibles. La enfermedad se debe no sólo a la pérdida de los hepatocitos funcionales, sino también a la desviación de la sangre portal alrededor del hígado endurecido, lo cual significa que una menor cantidad de amoniaco es retirada de la sangre por la masa hepática restante. Las sustancias adicionales que de modo normal son desintoxicadas por el hígado, tal vez contribuyen a los cambios en el estado mental. El trastorno puede minimizarse si se reduce la carga de amoniaco que proviene del hígado desde el colon (p. ej., mediante el suministro de carbohidrato no absorbible, lactulosa, el cual es convertido en ácidos grasos de cadena corta en la luz del colon y, por tanto, se atrapa el amoniaco luminal en su forma ionizada). Sin embargo, en la enfermedad grave, el único tratamiento verdaderamente eficaz radica en llevar a cabo un trasplante hepático, si bien la escasez de órganos disponibles significa que hay un gran interés por los dispositivos de asistencia hepática artificiales que podrían depurar la sangre.

y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células de Kupffer que tienen una ubicación estratégica). Las reacciones restantes son bioquímicas y mediadas en sus primeras etapas por el gran número de enzimas del citocromo P450 que se expresa en los hepatocitos. Éstas convierten los xenobióticos y otras sustancias tóxicas en metabolitos inactivos, menos lipófilos. Las reacciones de desintoxicación se dividen en fase 1 (oxidación, hidroxilación y otras reacciones mediadas por el citocromo P450) y de fase II (esterificación). Por último, los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo. En este sentido, además de depurar los fármacos, el hígado interviene en el metabolismo de básicamente todas las hormonas esteroideas. Por consiguiente, las enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales relevantes.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

En el cuadro 29-1, se listan las principales proteínas sintetizadas por el hígado. La albúmina es cuantitativamente la más importante y contribuye a la mayor parte de la presión oncótica del plasma. Muchos de los productos son **proteínas de fase aguda**, proteínas sintetizadas y secretadas hacia el plasma cuando hay exposición a estímulos estresantes (cap. 3). Algunas más son proteínas que transportan esteroides y otras hormonas en el plasma y se conocen otras más, las cuales corresponden a factores de la coagulación. Después de una hemorragia, el hígado restituye las proteínas plasmáticas en cuestión de días a semanas. La única clase principal de proteínas plasmáticas que no sintetiza el hígado son las inmunoglobulinas.

BILIS

La bilis está constituida por los ácidos biliares, los pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático (cuadro 29-2). Cada día se secretan casi 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego los vuelve a excretar el hígado (**circulación enterohepática**). Además de su participación en la digestión y la absorción de grasas (cap. 27), la bilis (y ulteriormente las heces) constituye la principal vía de excreción de los productos de desecho que son liposolubles.

CUADRO 29-2 **Comparación de la bilis de los conductos hepáticos con la de la vesícula biliar**

	Bilis de los conductos hepáticos	Bilis de la vesícula biliar
Porcentaje de sólidos	2-4	10-12
Ácidos biliares (mmol/L)	10-20	50-200
pH	7.8-8.6	7.0-7.4

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares**, bilirrubina y biliverdina, confieren a la bilis su color amarillo dorado. En el capítulo 32, se describe con detalle la formación de estos compuestos de desintegración de la hemoglobina y en el siguiente apartado se analiza su excreción.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

La mayor parte de la bilirrubina del organismo se forma en los tejidos por la desintegración de la hemoglobina (cap. 32 y fig. 29-4). La bilirrubina se une a la albúmina presente en la circulación. Parte de ella se fija firmemente, pero casi toda puede disociarse en el hígado, y la bilirrubina libre entra en las células hepáticas a través de un miembro de la familia del polipéptido transportador de anión orgánico (OATP), y luego se une a las proteínas citoplásmicas (fig. 29-5). Dicha bilirrubina enseguida se conjuga con el ácido glucurónico en una reacción catalizada por la enzima **glucuronil transferasa** (UDP-glucuronosiltransferasa). Esta enzima se encuentra principalmente en el retículo endoplásmico liso. Cada molécula de bilirrubina reacciona con dos moléculas de ácido difosfoglucurónico de uridina para formar diglucurónido de bilirrubina. Este glucurónido, más hidrosoluble que la bilirrubina libre, es transportado luego contra un gradiente de concentración y quizá por un transportador activo conocido como proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2) hacia los canalículos biliares. Una pequeña cantidad de glucurónido de bilirrubina se escapa hacia la sangre, donde se une de manera menos firme a la albúmina que es su bilirrubina libre, y es excretada en la orina. Por consiguiente, la bilirrubina plasmática total normalmente consta de bilirrubina libre más una pequeña cantidad de bilirrubina conjugada. La mayor parte del glucurónido de bilirrubina pasa hacia el intestino a través de los conductos biliares.

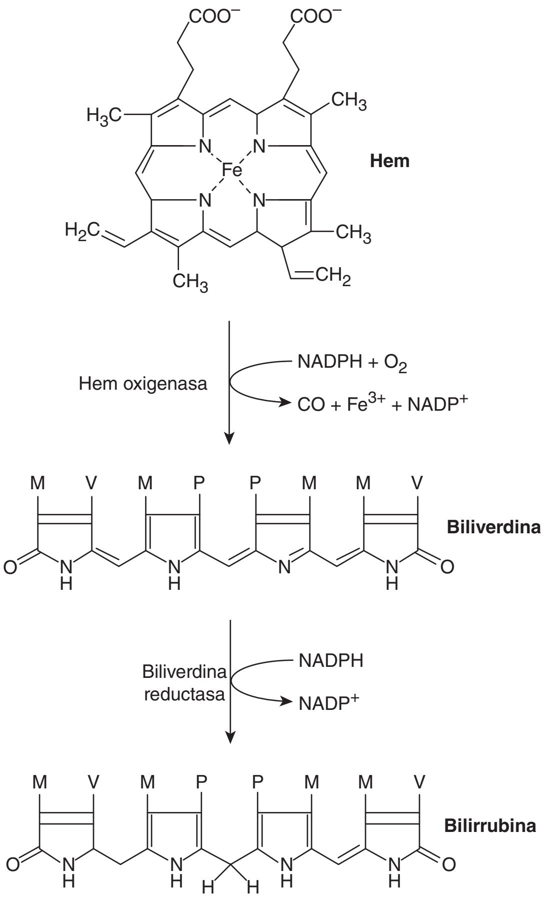


FIGURA 29-4 La conversión del hem a bilirrubina es una reacción de dos pasos, catalizada por la hem oxigenasa y la biliverdina reductasa. M, metil; P, propionato; V, vinil.

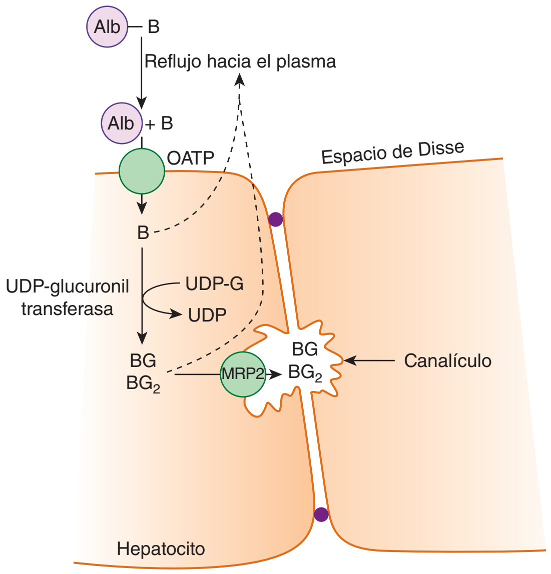


FIGURA 29-5 Procesamiento de la bilirrubina en los hepatocitos. La bilirrubina (B) unida a la albúmina (Alb) entra en el espacio de Disse adyacente a la membrana basolateral de los hepatocitos, y la bilirrubina es transportada de manera selectiva hacia el hepatocito. Allí, es conjugada con ácido glucurónico (G). Los conjugados son secretados hacia la bilis mediante la proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2). Parte de la bilirrubina no conjugada y la conjugada también refluye hacia el plasma. OATP, polipéptido transportador de anión orgánico. UDP-G, difosfoglucosa de uridina; UDP, difosfato de uridina.

La mucosa intestinal es relativamente impermeable a la bilirrubina conjugada pero permeable a la bilirrubina no conjugada y a los urobilinógenos, derivados incoloros de la bilirrubina formados por la acción de las bacterias en el intestino. Como consecuencia, algunos de los pigmentos biliares y los urobilinógenos se reabsorben en la circulación porta. Algunas de las sustancias reabsorbidas son excretadas de nuevo por el hígado (circulación enterohepática), pero pequeñas cantidades de urobilinógenos entran en la circulación enteral y son eliminados en la orina.

ICTERICIA

Cuando la bilirrubina libre o conjugada se acumula en sangre, la piel, las escleróticas y las mucosas adoptan un color amarillo. Esta coloración amarilla se conoce como **ictericia** y suele ser detectable cuando la bilirrubina plasmática total es mayor de 2 mg/100 ml (34 μmol/L). La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) producción excesiva de bilirrubina (anemia hemolítica, etc.; cap. 32); 2) disminución de la absorción de bilirrubina hacia las células hepáticas; 3) alteraciones en la fijación intracelular de proteínas o la conjugación; 4) trastornos en la secreción de bilirrubina conjugada hacia los conductillos biliares, o 5) obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos. Cuando se debe a uno de los primeros tres factores, la bilirrubina libre aumenta. Cuando la causa corresponde a las alteraciones de la secreción de bilirrubina conjugada o la obstrucción de las vías biliares, el glucurónido de bilirrubina refluye hacia la sangre, y la bilirrubina conjugada es la que se eleva de manera predominante en el plasma.

OTRAS SUSTANCIAS CONJUGADAS POR LA GLUCURONIL TRANSFERASA

El sistema de la glucuronil transferasa en el retículo endoplásmico liso cataliza la formación de los glucurónidos de diversas sustancias, además de la bilirrubina. Según se describió antes, la lista comprende esteroides (cap. 22) y diversos fármacos. Estos otros compuestos pueden competir con la bilirrubina por el sistema enzimático cuando se presentan en cantidades considerables. Además, diversos barbitúricos, antihistamínicos, anticonvulsivos y otras sustancias originan una intensa proliferación del retículo endoplásmico liso en los hepatocitos, con un incremento concomitante en la actividad de la glucuronil transferasa hepática. Se ha utilizado de manera satisfactoria el fenobarbital para tratar una enfermedad congénita en la cual existe una deficiencia relativa de glucuronil transferasa (deficiencia de UDP-glucuronosiltransferasa tipo 2).

OTRAS SUSTANCIAS EXCRETADAS EN LA BILIS

El colesterol y la fosfatasa alcalina se eliminan por la bilis. En pacientes con ictericia generada por obstrucción intrahepática o extrahepática de las vías biliares, suelen elevarse las concentraciones sanguíneas de estas dos sustancias. Por lo general, se presenta una elevación mucho más pequeña cuando la ictericia se debe a una enfermedad hepatocelular no obstructiva. Las hormonas adrenocorticales y otros esteroides al igual que diversos fármacos son excretados en la bilis y después se reabsorben (circulación enterohepática).

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE AMONIACO

El hígado es decisivo para el control del amoniaco en el organismo. Las concentraciones de esta sustancia deben regularse de manera cuidadosa por cuanto es tóxico para el sistema nervioso central (SNC) y pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica. El hígado es el único órgano en el cual se expresa el ciclo completo de la urea (también conocido como el ciclo de Krebs-Henseleit) (fig. 29-6). Esto convierte el amoniaco de la circulación sanguínea en urea, la cual luego puede excretarse en la orina (fig. 29-7).

El amoniaco presente en la circulación se deriva principalmente de colon y riñones y, en menores cantidades, de la desintegración de los eritrocitos y el metabolismo muscular. Con-

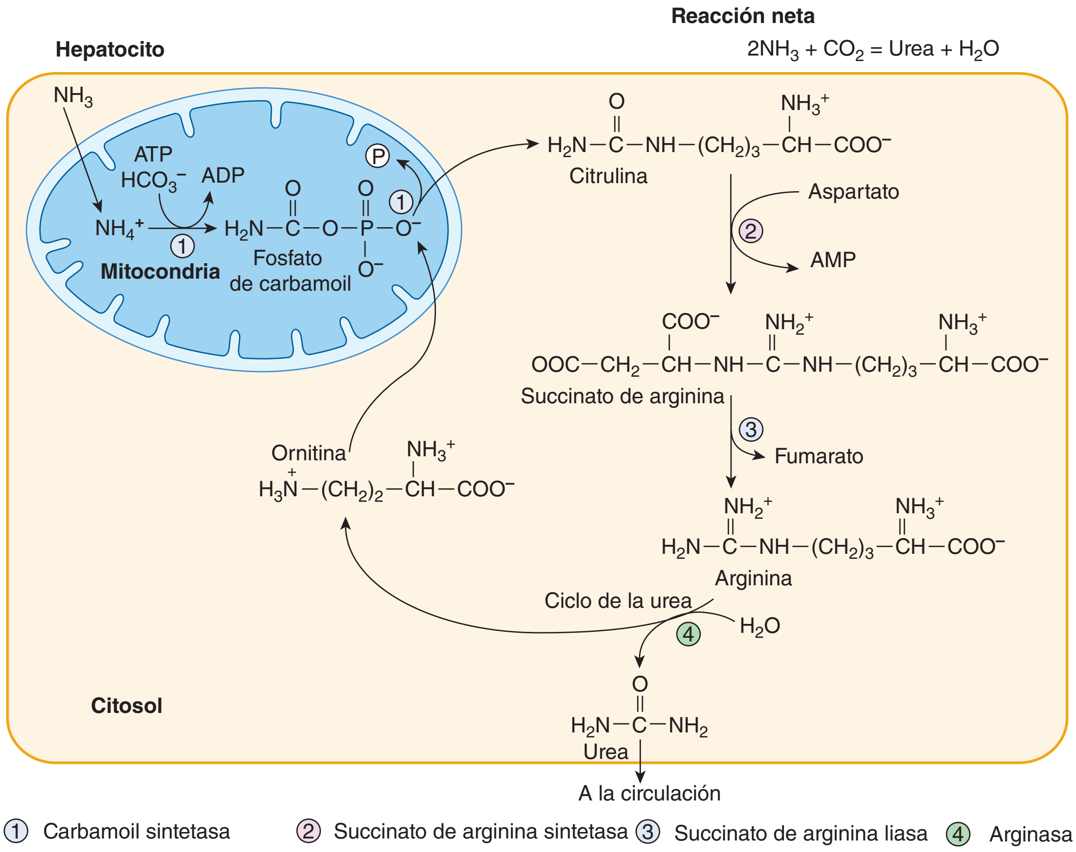

Reacción neta
2NH3 + CO2 = Urea + H2O
Hepatocito
NH3
ATP
HCO3−
ADP
NH4+
①
Mitocondria
H2N–C(=O)–O–P(=O)(O−)–O−
Fosfato de carbamoil
P
①
H2N–C(=O)–NH–(CH2)3–CH(NH3+)–COO−
Citrulina
Aspartato
②
AMP
−OOC–CH2–CH(COO−)–NH–C(=NH2+)–NH–(CH2)3–CH(NH3+)–COO−
Succinato de arginina
③
Fumarato
H2N–C(=NH2+)–NH–(CH2)3–CH(NH3+)–COO−
Arginina
Ornitina
H3N+–(CH2)2–CH(NH3+)–COO−
Ciclo de la urea
H2O
④
H2N–C(=O)–NH2
Urea
Citosol
A la circulación
① Carbamoil sintetasa
② Succinato de arginina sintetasa
③ Succinato de arginina liasa
④ Arginasa

FIGURA 29-6 El ciclo de la urea, el cual convierte amoniaco en urea, ocurre en las mitocondrias y el citosol de los hepatocitos.

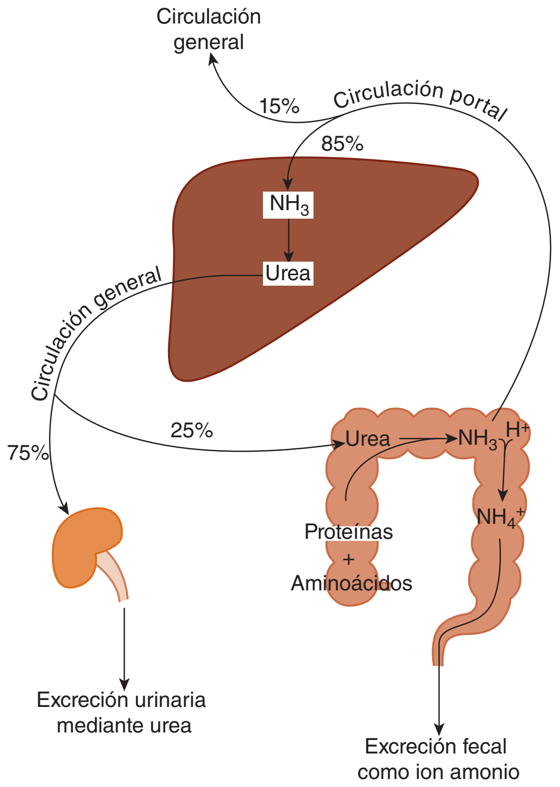


FIGURA 29-7 **Homeostasis del amoniaco de todo el organismo en el estado de salud.** La mayor parte del amoniaco producido por el organismo es excretado por los riñones mediante la urea.

forme pasa a través del hígado, la mayor parte del amoniaco presente en la circulación es distribuida hacia los hepatocitos, en cuyas mitocondrias se convierte en fosfato de carbamoil, el cual, a su vez, reacciona con la ornitina para generar citrulina. Una serie de reacciones citoplásmicas subsiguientes acaban por generar arginina, y ésta puede deshidratarse para formar urea y ornitina. Esta última vuelve a las mitocondrias para comenzar otro ciclo y, la urea, como una molécula pequeña, se difunde fácilmente de nuevo hacia la sangre sinusoidal. Después es filtrada en los riñones y eliminada del organismo en la orina.

SISTEMA BILIAR

FORMACIÓN DE BILIS

La bilis contiene sustancias que son activamente secretadas hacia la misma a través de la membrana canalicular, como los ácidos biliares, la fosfatidilcolina, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los xenobióticos. Cada uno de estos compuestos entra en la bilis por medio de un transportador canalicular específico. Sin embargo, se considera que la secreción activa de ácidos biliares es la principal fuerza impulsora para la formación inicial de la bilis canalicular. Dado que tiene actividad osmótica, esta última es hipertónica de manera transitoria. Sin embargo, las uniones intercelulares que unen a los hepatocitos adyacentes son relativamente permeables y, por tanto, otra serie de sustancias adicionales ingresan de modo pasivo a la bilis desde el plasma por difusión. Tales sustancias comprenden agua, glucosa, calcio, glutatión, aminoácidos y urea.

La fosfatidilcolina que entra en la bilis forma micelas mixtas con los ácidos biliares y el colesterol. La proporción de ácidos biliares:fosfaditilcolina:colesterol en la bilis canalicular es de aproximadamente 10:3:1. Las modificaciones de este cociente pueden producir la precipitación del colesterol y dar lugar a la formación de un tipo de cálculos biliares (fig. 29-8).

La bilis es transportada luego a conductillos y conductos biliares cada vez más grandes, donde experimenta modificación de su composición. Los conductillos biliares están revestidos de colangiocitos, que son células epiteliales cilíndricas especializadas. Sus uniones intercelulares son menos permeables que las de los hepatocitos, aunque se mantienen libremente permeables al agua y, como consecuencia, la bilis sigue siendo hipotónica. Los conductillos depuran componentes del plasma, como glucosa y aminoácidos, y los regresan a la circulación mediante el transporte activo. El glutatión también es hidrolizado en sus aminoácidos constitutivos por una enzima, la glutamil transpeptidasa γ (GGT), expresada en la membrana apical de los colangiocitos. La eliminación de la glucosa y los aminoácidos probablemente es importante para prevenir la proliferación bacteriana en la bilis, sobre todo durante su almacenamiento en la vesícula biliar (véase adelante). Los conductillos también secretan bicarbonato en respuesta a la secretina durante el periodo posprandial, así como inmunoglobulina A (IgA) y moco para protección.

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR

En los individuos normales, la bilis fluye hacia la vesícula biliar cuando se cierra el esfínter de Oddi (es decir, el periodo entre las comidas). En la vesícula biliar, la bilis es concentrada por la absorción de agua. El grado de esta concentración se refleja en el aumento de la cifra de sólidos (cuadro 29-2); la bilis hepática tiene 97% de agua, en tanto el contenido promedio de agua de la vesícula biliar es de 89%. No obstante, dado que los ácidos bi-

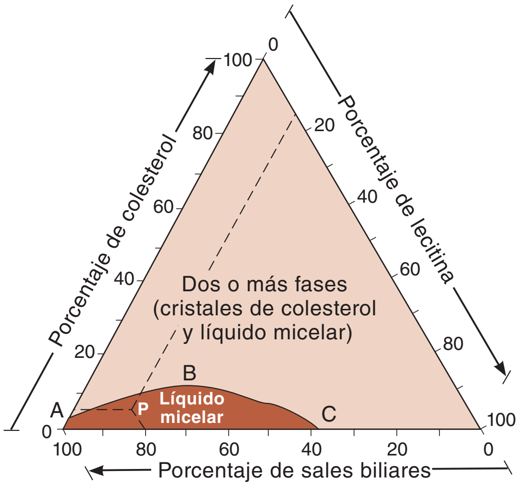


FIGURA 29-8 **Solubilidad del colesterol en la bilis como una función de las proporciones de lecitina, sales biliares y colesterol.** En la bilis que tiene una composición correspondiente a cualquier punto por debajo de la línea ABC (p. ej., punto P), el colesterol se encuentra sólo en una solución micelar; los puntos por encima de la línea ABC corresponden a la bilis en la cual también hay cristales de colesterol. (Con autorización de Small DM: Gallstones. N Engl J Med 1968;279:588.)

liares conforman una solución micelar, las micelas simplemente se vuelven más grandes, y puesto que la osmolaridad es una propiedad coligativa, la bilis se conserva isotónica. Sin embargo, la bilis se vuelve levemente ácida conforme los iones de sodio son intercambiados por protones (aunque la concentración global de los iones de sodio aumenta con una pérdida concomitante de cloruro y bicarbonato, a medida que la bilis se concentra).

Cuando se pinza el colédoco y el cístico, la presión biliar aumenta a casi 320 mm de bilis en 30 min y se detiene la secreción biliar. Sin embargo, cuando se pinza el colédoco y se deja abierto el cístico, se reabsorbe el agua en la vesícula biliar, y la presión intrabiliar aumenta sólo a casi 100 mm de bilis en varias horas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN BILIAR

Cuando el alimento entra en la boca, disminuye la resistencia del esfínter de Oddi bajo las influencias nerviosas y hormonales (fig. 29-9). Los ácidos grasos y los aminoácidos presentes en el duodeno liberan colecistocinina, lo cual origina la contracción de la vesícula.

La producción de bilis aumenta por la estimulación de los nervios vagos o por la hormona secretina, lo cual incrementa el contenido de agua y HCO_3^- de la bilis. Las sustancias que elevan la secreción de bilis se conocen como **coleréticos**. Los propios ácidos biliares constituyen uno de los coleréticos fisiológicos más importantes.

EFECTOS DE LA COLECISTECTOMÍA

La secreción periódica de bilis de la vesícula biliar ayuda a la digestión pero no es esencial para la misma. Los pacientes sujetos a colecistectomía mantienen un buen estado de salud y nutrición con una descarga lenta y constante de bilis hacia el duodeno, aunque tarde o temprano el colédoco se dilata un poco y más bilis tiende a ingresar al duodeno después de las comidas en comparación con otros momentos. Los pacientes objeto de colecistectomía pueden incluso tolerar los alimentos fritos, aunque por lo general deben evitar la comida con alto contenido de lípidos.

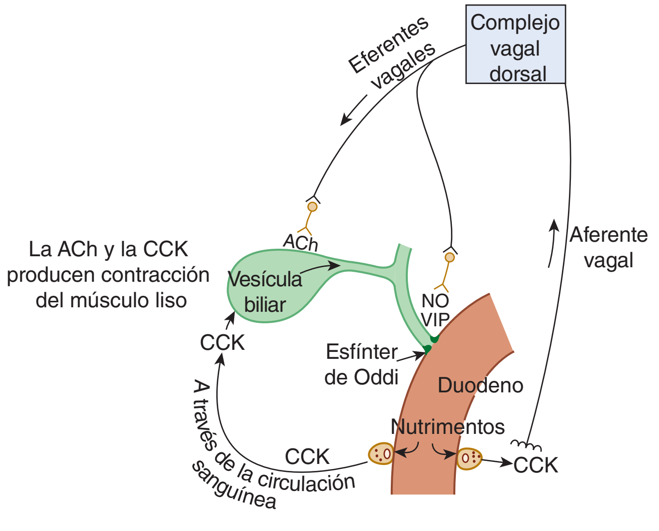


FIGURA 29-9 Control neurohumoral de la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar. ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; NO, óxido nítrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

RECUADRO CLÍNICO 29-2

Cálculos biliares

La **colelitiasis**, es decir, la formación de cálculos biliares, es un trastorno frecuente. Su incidencia aumenta con la edad, de manera que en Estados Unidos, por ejemplo, 20% de las mujeres y 5% de los varones de entre 50 y 65 años de edad padecen cálculos biliares. Éstos son de dos tipos: de bilirrubinato de calcio y de colesterol. En dicho país y en Europa, 85% de los cálculos es de colesterol. Al parecer tres factores intervienen en la formación de los cálculos de colesterol. Uno es la estasis biliar; los cálculos se forman en la bilis, la cual es secuestrada en la vesícula biliar más que en la bilis que fluye por los conductos biliares. Un segundo factor es la supersaturación de la bilis con colesterol. Este último es muy insoluble en la bilis y se mantiene en solución en las micelas únicamente a determinadas concentraciones de sales biliares y lecitina. A las concentraciones por encima de la línea ABC de la figura 29-8, la bilis está supersaturada y contiene pequeños cristales de colesterol además de las micelas. Sin embargo, muchos individuos normales que no forman cálculos biliares también tienen una bilis supersaturada. El tercer factor es una mezcla de factores de nucleación que favorece la formación de cálculos a partir de la bilis supersaturada. Fuera del organismo, la bilis de los pacientes con colelitiasis forma cálculos en un lapso de dos a tres días, en tanto la bilis de los individuos normales tarda más de dos semanas en constituir cálculos. No se ha establecido la índole exacta de los factores de nucleación, aunque se han involucrado las glucoproteínas presentes en el moco de la vesícula biliar. Además, no se ha dilucidado si los cálculos se forman como resultado de la producción excesiva de componentes que favorecen la nucleación o de la menor producción de componentes antinucleación que impiden la formación de los cálculos en las personas normales.

VISUALIZACIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR

La exploración del hipocondrio derecho con un haz ultrasónico (**ecografía**) y la tomografía computadorizada (CT) se han vuelto los métodos más ampliamente utilizados para visualizar la vesícula biliar y detectar cálculos biliares. Un tercer recurso para el diagnóstico de las enfermedades biliares es la **gammagrafía de la vesícula**. Luego de aplicar por vía intravenosa, los derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m, éstos son expulsados en la bilis y proporcionan excelentes imágenes de cámara γ de la vesícula biliar y los conductos biliares. La respuesta de dicho órgano a la colecistocinina puede entonces observarse tras la administración intravenosa de la hormona. El árbol biliar también puede visualizarse mediante la inyección de medios de contraste desde un tubo de un endoscopio insertado en el esfínter de Oddi, en un procedimiento conocido como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP). Es incluso posible insertar pequeños instrumentos, mediante los cuales se extraen fragmentos de cálculos biliares que pueden obstruir el flujo de bilis, el de jugo pancreático o ambos (recuadro clínico 29-2).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El hígado lleva a cabo gran cantidad de reacciones metabólicas y sirve para desintoxicar y eliminar muchas sustancias exógenas, así como metabolitos endógenos para el organismo, los cuales serían dañinos si se dejarán acumular.
- La estructura hepática es tal que puede filtrar grandes cantidades de sangre y eliminar incluso sustancias hidrófobas que están unidas a proteínas. Esta función es realizada por un endotelio fenestrado. El hígado también recibe esencialmente toda la sangre venosa del intestino antes de enviarla al resto del organismo.
- El hígado sirve para amortiguar la glucosa de la sangre, sintetizar la mayor parte de las proteínas plasmáticas, contribuir al metabolismo de los lípidos y preservar la homeostasis del colesterol.
- La bilirrubina es un producto terminal del metabolismo del hem que es glucuronizada por el hepatocito para permitir su excreción en la bilis. La bilirrubina y sus metabolitos proporcionan el color a la bilis y las heces.
- El hígado elimina amoniaco de la sangre y lo convierte en urea para su excreción por los riñones. Una acumulación de amoniaco y de otras sustancias tóxicas produce encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática.
- La bilis contiene sustancias secretadas activamente a través de la membrana canalicular por los hepatocitos, y notablemente los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y el colesterol. La composición de la bilis es modificada conforme pasa a través de los conductos biliares y es almacenada en la vesícula biliar. La contracción de ésta es regulada para coordinar la disponibilidad de bilis durante las horas de las comidas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Cabría esperar que la resección de todo el colon produjese
   A) muerte
   B) anemia megaloblástica
   C) desnutrición grave
   D) disminución en las concentraciones sanguíneas de amoniaco en los pacientes con cirrosis hepática
   E) reducción del urobilinógeno urinario

2. Luego de una hepatectomía completa, cabría esperar una elevación en las concentraciones sanguíneas de
   A) glucosa
   B) fibrinógeno
   C) 25-hidroxicolecalciferol
   D) bilirrubina conjugada
   E) estrógenos

3. ¿Cuál de los siguientes tipos de células protege contra la sepsis consecutiva a la translocación de bacterias intestinales?
   A) célula estrellada hepática
   B) colangiocito
   C) célula de Kupffer
   D) hepatocito
   E) célula epitelial de la vesícula biliar

4. Se encuentran P450 (CYP) en muchos lugares del organismo. ¿En cuál de las siguientes *no desempeña* una función importante?
   A) formación de ácidos biliares
   B) carcinogénesis
   C) formación de hormonas esteroideas
   D) desintoxicación de fármacos
   E) síntesis de glucógeno

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—Revising the myth of Prometheus. News Physiol Sci 1999;14:149.

Arias JM, et al (editors): *The Liver: Biology and Pathology*, 3rd ed. Raven Press, 1994.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001; 294:1861.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Lee WM: Drug-induced hepatoxicity. N Engl J Med 2003;349:474.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. Science 1997; 276:60.

Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

SECCIÓN VI FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO

30

Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura y la función del sistema de conducción del corazón y comparar los potenciales de acción de cada parte.
- Describir la forma en que se registra el electrocardiograma (ECG), las ondas de éste y la relación del mismo con el eje eléctrico del corazón.
- Nombrar las arritmias cardiacas frecuentes y describir el proceso que las origina.
- Listar las principales manifestaciones electrocardiográficas tempranas y tardías del infarto de miocardio y explicar los cambios tempranos, desde el punto de vista de los fenómenos iónicos subyacentes que los producen.
- Describir los cambios electrocardiográficos y los de la función cardiaca originados por las alteraciones en la composición iónica de los líquidos corporales.

INTRODUCCIÓN

En situaciones normales, las partes del corazón laten en una secuencia ordenada: la contracción de las aurículas (**sístole auricular**) va seguida de la contracción de los ventrículos (**sístole ventricular**) y, durante la diástole, las cuatro cavidades se relajan. El latido cardiaco se origina en un **sistema de conducción cardiaca** especializado y se extiende por este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que conforman el sistema de conducción (fig. 30-1) son el **nodo sinoauricular** (**nodo SA**); las **vías auriculares internodales**; el **nodo auriculoventricular** (**nodo AV**), el **haz de His** y sus ramas, y el **sistema de Purkinje**. Las diversas partes del sistema de conducción y, en condiciones normales, las partes del miocardio, son capaces de emitir una descarga espontánea. Sin embargo, el nodo sinoauricular descarga con más rapidez, con la despolarización que se extiende desde éste a las otras regiones antes que éstas emitan descargas espontáneas. Por tanto, dicho nodo es el **marcapaso cardiaco** normal, su frecuencia de activación determina la frecuencia con la que late el corazón. Los impulsos generados en el nodo sinoauricular pasan por las vías auriculares hasta el nodo auriculoventricular; a través de este último, aquéllos van al haz de His y, por las ramas de éste, mediante el sistema de Purkinje, hacia el músculo ventricular.

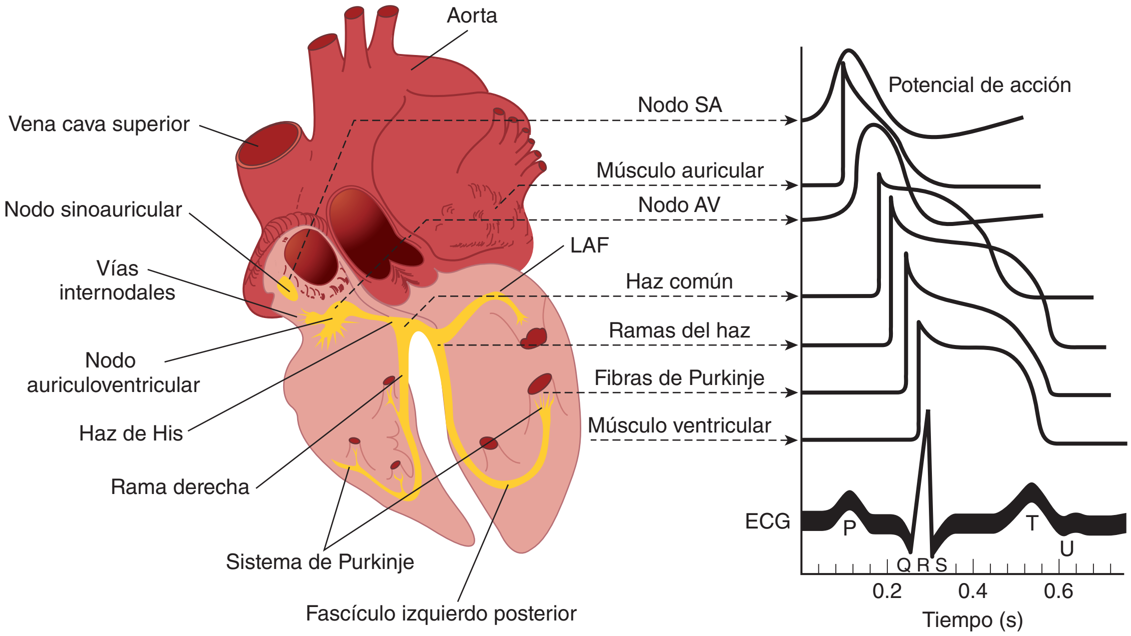


FIGURA 30-1 **Sistema de conducción del corazón. Izquierda:** representación anatómica del corazón humano con enfoque adicional en áreas del sistema de conducción. **Derecha:** se muestran potenciales de acción transmembrana típicos para los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); otras partes del sistema de conducción, y los músculos auricular y ventricular, junto con la relación con la actividad eléctrica registrada fuera de la célula, o sea el electrocardiograma (ECG). Los potenciales de acción y este último se grafican en el mismo eje de tiempo, pero con distintos puntos cero en la escala vertical. LAF, fascículo anterior izquierdo.

ORIGEN Y PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En el corazón humano, el nodo sinoauricular está situado en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. El nodo auriculoventricular se halla en la porción posterior derecha del tabique interauricular (fig. 30-1). Hay tres haces de fibras auriculares que contienen fibras de tipo Purkinje y conectan ambos nodos entre sí: el haz internodal anterior de Bachman, el haz internodal medio de Wenckebach y el haz internodal posterior de Thorel. La conducción también avanza por los miocitos auriculares, pero es más rápida por estos haces. El nodo auriculoventricular se continúa con el haz de His, que emite una rama izquierda en la parte superior del tabique interventricular y continúa como la rama derecha. La rama izquierda se divide en un fascículo anterior y uno posterior. Las ramas y los fascículos transcurren por el plano subendocárdico a ambos lados del tabique y entran en contacto con el sistema de Purkinje, cuyas fibras se extienden a todas partes del miocardio ventricular.

Las características histológicas del músculo cardiaco se describen en el capítulo 5. En su mayor parte, el sistema de conducción está formado por músculo cardiaco modificado, el cual posee menos estriaciones y límites indistintos. En el nodo sinoauricular y, en menor medida, el nodo auriculoventricular, también contienen pequeñas células redondas con pocos organelos que se conectan mediante uniones comunicantes. Es probable que éstas sean las verdaderas células marcapaso, por lo cual se llaman **células P**. Las fibras del músculo auricular están separadas de las ventriculares por un anillo de tejido fibroso y, en situaciones normales, el único tejido conductor entre las aurículas y los ventrículos es el haz de His.

El nodo sinoauricular se desarrolla a partir de estructuras del lado derecho del embrión y, el nodo auriculoventricular, de estructuras a la izquierda. Por esta razón, en el adulto, el nervio vago derecho se distribuye sobre todo en el nodo sinoauricular y el vago izquierdo en el nodo auriculoventricular. De igual manera, la inervación simpática del lado derecho se reparte en particular en el nodo sinoauricular, y la inervación simpática al lado izquierdo, llega sobre el nodo auriculoventricular. En ambos lados, la mayoría de las fibras simpáticas proviene del ganglio estrellado. Las fibras noradrenérgicas son epicárdicas, mientras las vagales son endocárdicas. Sin embargo, hay conexiones para efectos inhibidores recíprocos de la inervación simpática y parasimpática del corazón de una sobre otra. Por tanto, la acetilcolina actúa en sitios presinápticos para disminuir la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos y, por el contrario, el neuropéptido Y liberado de las terminaciones noradrenérgicas impide la liberación de acetilcolina.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO CARDIACO

Las respuestas eléctricas del músculo cardiaco y el tejido nodal, así como los flujos iónicos subyacentes a éstas, se describen con detalle en el capítulo 5 y se revisan de manera breve aquí para establecer una comparación con las células marcapaso más adelante. Las fibras miocárdicas tienen un potencial de membrana en reposo de ~90 mV (fig. 30-2A). Las fibras individuales están separadas por membranas, pero la despolarización se extiende de manera radial a través de ellas, como si fueran un sincitio por la presencia de uniones comunicantes. El potencial de acción transmembrana de las células miocárdicas individuales se caracteriza por la

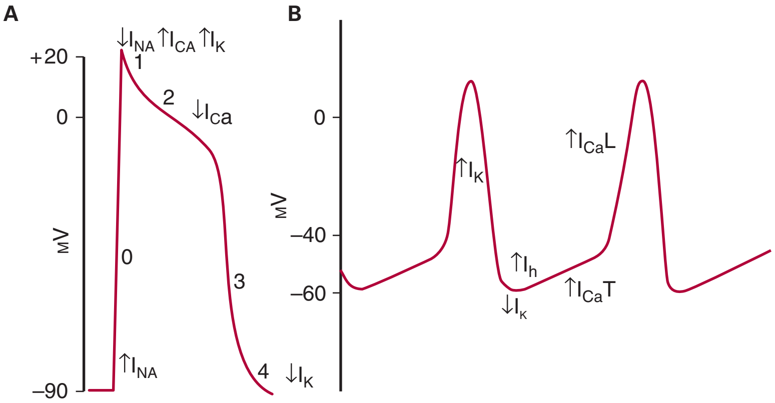


FIGURA 30-2 **Comparación de potenciales de acción en el músculo ventricular y diagrama del potencial de membrana del tejido marcapaso. A)** Las fases del potencial de acción en el miocito ventricular (0-4, véase el texto para obtener detalles) se superponen con los cambios principales en la corriente que contribuye a los cambios en el potencial de membrana. **B)** La corriente principal causante de cada parte del potencial del tejido marcapaso se muestra debajo o junto al componente. L, larga duración; T, transitorio. Otros conductos iónicos contribuyen a la respuesta eléctrica. Nótese que el potencial de membrana en reposo del tejido marcapaso es un poco más bajo que el del músculo auricular y ventricular. I_{Na}, corriente de sodio; I_K, corriente de potasio; I_{Ca}, corriente de calcio; I_h, corriente de hiperpolarización.

despolarización rápida (fase 0), una repolarización rápida inicial (fase 1), una meseta (fase 2) y un proceso de repolarización lenta (fase 3), el cual hace posible regresar al potencial de membrana en reposo (fase 4). La despolarización inicial se debe a la entrada de sodio a través de los conductos de iones sodio de abertura rápida (la corriente de sodio [I_{Na}]). La desactivación de los conductos de Na^+ contribuye a la fase de repolarización rápida. La entrada de calcio a través de los conductos de calcio de abertura más lenta (la corriente de calcio, I_{Ca}) produce la fase de meseta, y la repolarización se debe a la salida neta de potasio a través de múltiples tipos de conductos para este elemento. Si se registra fuera de la célula, la actividad eléctrica sumada de todas las fibras musculares cardiacas produce el electrocardiograma. En la figura 30-1, se muestra el momento de la descarga de las unidades individuales en relación con el electrocardiograma.

POTENCIALES MARCAPASO

Las células con descargas rítmicas tienen un potencial de membrana, el cual después de cada impulso declina hasta el nivel de activación. Por tanto, este **prepotencial** o **potencial marcapaso** (fig. 30-2B) estimula el impulso siguiente. En el valor máximo (pico) de cada impulso, comienza la corriente de potasio (I_K) e induce la repolarización. Luego, dicha corriente disminuye y se activa un conducto por el que pasan tanto sodio como potasio. Como este conducto se activa después de la hiperpolarización, se conoce como conducto "h". Sin embargo, a causa de su activación inusual (divertida, *funny*), también se le llama conducto "f". Conforme aumenta la I_h, la membrana empieza a despolarizarse y forma la primera parte del prepotencial. Luego se abren los conductos de calcio. Hay dos tipos de éstos en el corazón, los **conductos T** (transitorios) y los **conductos L** (larga duración). La corriente de calcio (I_{Ca}), debida a la abertura de los conductos T, completa el prepotencial y la I_{Ca} originada por la abertura de los conductos L produce el impulso. También participan otros conductos iónicos y hay evidencia de que la liberación local de calcio del retículo sarcoplásmico (**centellas de calcio**) ocurre durante el prepotencial.

Los potenciales de acción en los nodos sinoauricular y auriculoventricular se producen sobre todo por los iones calcio, sin contribución de la entrada de iones sodio. Por consiguiente, no hay una espiga rápida despolarizante antes de la meseta, como si la hay en otras partes del sistema de conducción y en las fibras auriculares y ventriculares. Además, los prepotenciales normales sólo son prominentes en los nodos sinoauricular y auriculoventricular. Sin embargo, se conocen "marcapasos lentos" en otras partes del sistema de conducción, los cuales pueden hacerse cargo cuando los nodos sinoauricular y auriculoventricular se deprimen o si se bloquea la conducción desde éstos. Las fibras musculares auriculares y ventriculares no tienen prepotenciales y emiten descargas espontáneas cuando están lesionadas o presentan alguna anomalía.

Si se estimulan las fibras vagales colinérgicas que van al tejido nodal, la membrana se hiperpolariza y la pendiente de los prepotenciales disminuye (fig. 30-3) porque la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas aumenta la conductancia del ion potasio del tejido nodal. Esta acción está mediada por los receptores muscarínicos M_2, los cuales, a través de la subunidad βγ de una proteína G, abren un conjunto especial de conductos de iones potasio. La corriente de potasio-acetilcolina (I_{KAch}) resultante hace más lento el efecto de la despolarización de la corriente de hiperpolarización. Además, la activación de los receptores M_2 disminuye el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las

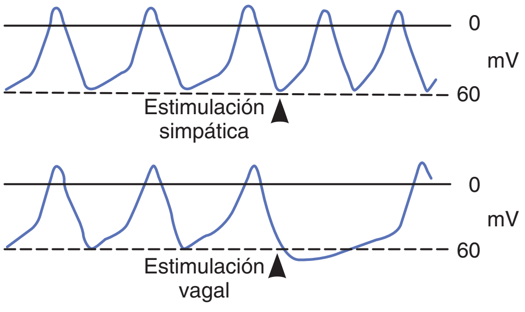


FIGURA 30-3 **Efecto de la estimulación simpática (noradrenérgica) y vagal (colinérgica) en el potencial de membrana del nodo sinoauricular.** Nótese la pendiente reducida del prepotencial después de la estimulación vagal y el aumento de la descarga espontánea luego de la estimulación simpática.

células, lo cual reduce la velocidad de abertura de los conductos de calcio. El resultado es el decremento de la velocidad de descarga. La estimulación vagal potente puede abolir la descarga espontánea por algún tiempo.

Por el contrario, la estimulación de los nervios cardiacos simpáticos acelera el efecto despolarizante de la corriente de hiperpolarización y aumenta la velocidad de las descargas espontáneas (fig. 30-3). La noradrenalina secretada por las terminaciones simpáticas se une con los receptores β_1, y el aumento resultante en el cAMP intracelular facilita la abertura de los canales L, lo cual aumenta la corriente de calcio y la rapidez de la fase de despolarización del impulso.

La velocidad de descarga del nodo sinoauricular y otro tejido nodal están influidos por la temperatura y los fármacos. La frecuencia de descarga aumenta cuando la temperatura se eleva, lo cual podría contribuir a la taquicardia relacionada con la fiebre. La digital deprime el tejido nodal y ejerce un efecto como el de la estimulación vagal, sobre todo en el nodo auriculoventricular.

PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

La despolarización iniciada en el nodo sinoauricular se propaga en sentido radial a través de las aurículas y luego converge en el nodo auriculoventricular. La despolarización auricular se completa en 0.1 s. Como la conducción del nodo auriculoventricular es lenta (cuadro 30-1), hay un retraso de 0.1 s (**retraso nodal auriculoventricular**) antes que la excitación se extienda a los ventrículos. Es interesante señalar que cuando hay falta de contribución de la corriente de sodio a la despolarización (fase 0) del potencial de acción, se observa una pérdida marcada de conducción. Este retraso se acorta por la estimulación de los nervios simpáticos que van al corazón y se prolonga con la estimulación de los nervios vagos. Desde la parte superior del tabique, la onda de despolarización se extiende en las fibras de Purkinje de conducción rápida a todas las regiones de los ventrículos en 0.08 a 0.1 s. En los seres humanos, la despolarización del músculo ventricular comienza del lado izquierdo del tabique interventricular y se desplaza primero a la derecha a través de la parte media del tabique; luego, la onda de despolarización se disemina por el tabique hasta la punta del corazón. Regresa por las paredes ventriculares a la hendidura auriculoventricular, y se dirige de la superficie endocárdica a la epicárdica (fig. 30-4). Las últimas partes del corazón en despolarizarse son la parte posterobasal del ventrículo izquierdo, el cono pulmonar y la parte superior del tabique.

CUADRO 30-1 **Velocidad de conducción en el tejido cardiaco**

Tejido	Velocidad de conducción (m/s)
Nodo sinoauricular	0.05
Vías auriculares	1
Nodo auriculoventricular	0.05
Haz de His	1
Sistema de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

ELECTROCARDIOGRAMA

Como los líquidos corporales son buenos conductores (o sea, el cuerpo es un **conductor de volumen**), las fluctuaciones en el potencial que representan la suma algebraica de los potenciales de acción de las fibras miocárdicas pueden registrarse fuera de las células. El registro de estas fluctuaciones en el potencial durante el ciclo cardiaco es el **electrocardiograma** (**ECG**).

Este último puede registrarse mediante un **electrodo activo o explorador** que se conecta con un electrodo indiferente en potencial cero (**registro unipolar**), o mediante el uso de dos electrodos activos (**registro bipolar**). En un conductor de volumen, la suma de los potenciales en los puntos de un triángulo equilátero con una fuente de corriente en el centro es cero en todo momento. Es posible obtener un triángulo con el corazón en el centro (**triángulo de Einthoven**) si se colocan electrodos en ambas extremidades superiores y en el miembro inferior izquierdo. Éstas son las **derivaciones estándar de las extremidades** que se usan en electrocardiografía. Si estos electrodos se conectan a una terminal común, se obtiene un electrodo indiferente que permanece cerca del cero. La despolarización que se desplaza hacia un electrodo activo en un conductor de volumen origina una desviación positiva, mientras la despolarización que se desplaza en sentido contrario da lugar a una desviación negativa.

Los nombres de las distintas ondas y los segmentos del electrocardiograma en los seres humanos se muestran en la figura 30-5. Por convención, se traza una desviación hacia arriba cuando el electrodo activo se vuelve positivo en relación con el electrodo indiferente, y se traza una desviación descendente cuando el electrodo activo se vuelve negativo. La onda P se produce por la despolarización auricular, el complejo QRS por la despolarización ventricular y la onda T por la repolarización ventricular. La onda U es un dato inconstante, pero se cree que se debe a la repolarización lenta de los músculos papilares. En el cuadro 30-2, se presentan los intervalos entre las diversas ondas del electrocardiograma y los fenómenos cardiacos que ocurren durante estos intervalos.

DERIVACIONES BIPOLARES

Las derivaciones bipolares se usaron antes del perfeccionamiento de las derivaciones unipolares. Las **derivaciones estándar de las extremidades** (derivaciones I, II y III) registran diferencias en el potencial entre dos extremidades. Como la corriente fluye sólo en los líquidos corporales, los registros obtenidos son los que se tendrían si los electrodos estuvieran en los puntos de inserción de las extremidades, sin importar el punto en el cual se coloquen los electrodos de las extremidades. En la derivación I, los electrodos se conectan de tal manera que se registra una desviación ascendente cuando el brazo izquierdo se vuelve positivo con respecto al derecho (brazo izquierdo positivo). En la derivación II, los electrodos están en el miembro superior derecho y la pierna izquierda, con la extremidad inferior positiva y, en la derivación III, los electrodos se hallan en el brazo izquierdo y la pierna izquierda, con el miembro inferior positivo.

DERIVACIONES UNIPOLARES (V)

A menudo se usan nueve derivaciones unipolares adicionales, o sea derivaciones que registran la diferencia de potencial entre el electrodo explorador y un electrodo indiferente, en la electro-

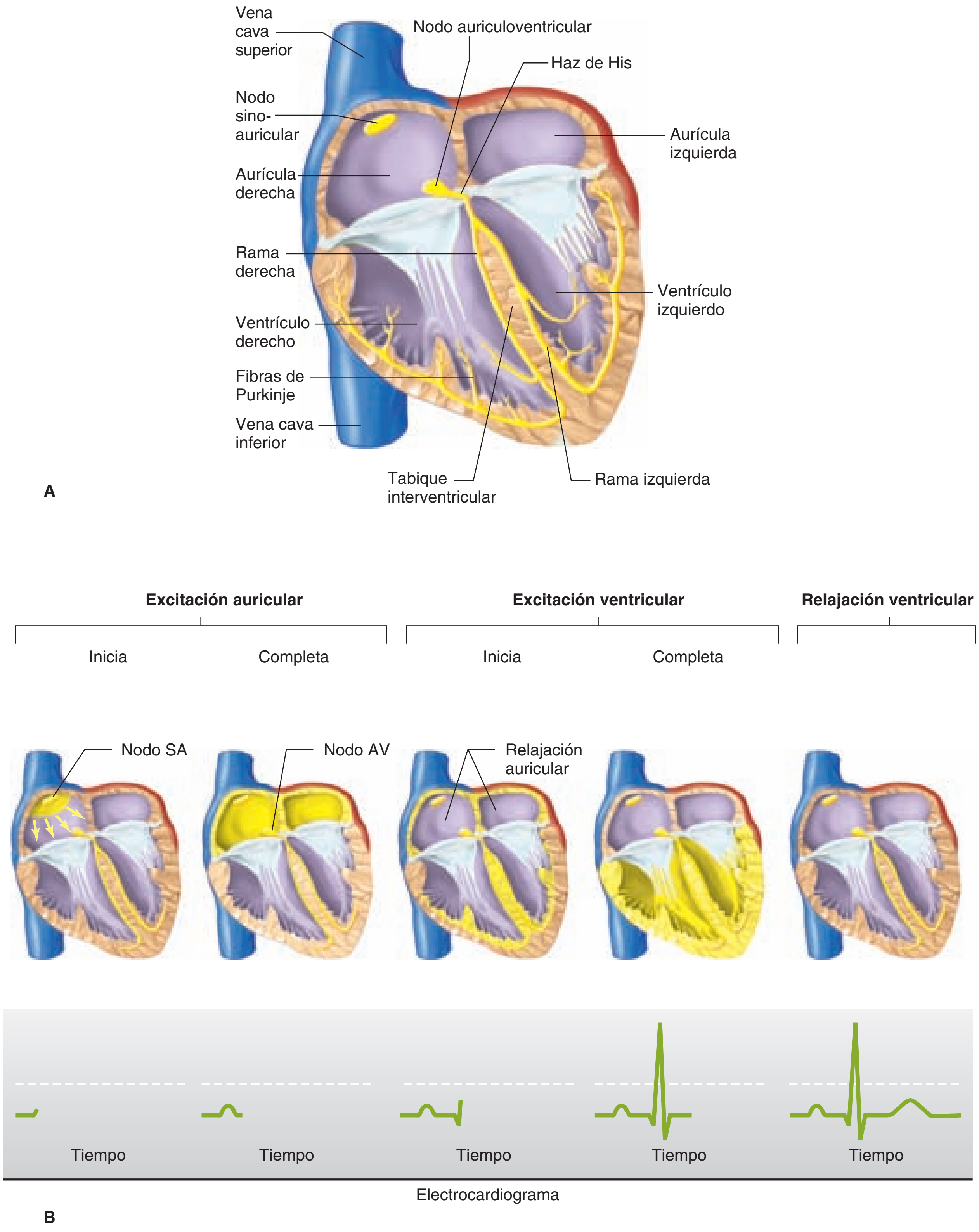

Vena cava superior
Nodo sinoauricular
Aurícula derecha
Rama derecha
Ventrículo derecho
Fibras de Purkinje
Vena cava inferior
Nodo auriculoventricular
Haz de His
Aurícula izquierda
Ventrículo izquierdo
Tabique interventricular
Rama izquierda
A
Excitación auricular
Inicia
Completa
Excitación ventricular
Inicia
Completa
Relajación ventricular
Nodo SA
Nodo AV
Relajación auricular
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Electrocardiograma
B

FIGURA 30-4 **Propagación normal de la actividad eléctrica en el corazón. A)** Sistema de conducción del corazón. **B)** Secuencia de la excitación cardiaca. **Arriba:** posición anatómica de la actividad eléctrica. **Abajo:** electrocardiograma correspondiente. El color amarillo indica que está despolarizado. (Con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

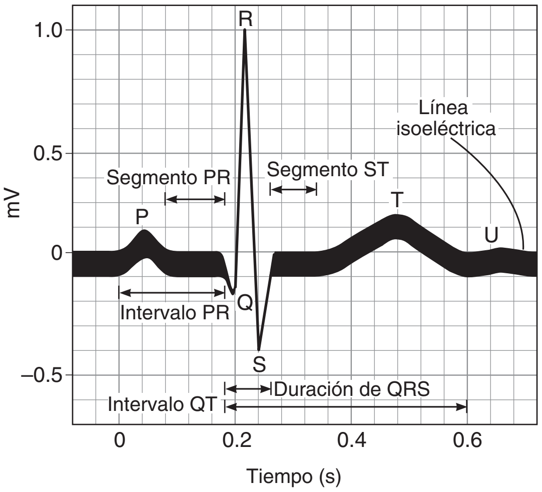


FIGURA 30-5 **Ondas del electrocardiograma.**

cardiografía clínica. Hay seis derivaciones unipolares torácicas (derivaciones precordiales) designadas V_1-V_6 (fig. 30-6) y tres derivaciones unipolares de extremidades: VR (brazo derecho), VL (brazo izquierdo) y VF (pie izquierdo). Casi siempre se usan las **derivaciones de extremidades aumentadas**, designadas por la letra *a* (aVR, aVL, aVF). Las derivaciones de extremidades aumentadas son registros entre una extremidad y las otras dos extremidades. Esto aumenta 50% el tamaño de los potenciales sin cambio alguno en la configuración del registro no aumentado.

Las derivaciones unipolares también pueden colocarse en las puntas de catéteres e insertarse en el esófago o el corazón.

ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

En la figura 30-7, se muestra el electrocardiograma de un individuo normal. La secuencia en la cual se despolarizan las partes del corazón (fig. 30-4) y la posición de éste con respecto a los electrodos son las consideraciones importantes para interpretar las configuraciones de las ondas en cada derivación. Las aurículas se ubican hacia la parte posterior del tórax. Los ventrículos forman la base y la superficie anterior del corazón, y el ventrículo derecho está en situación anterolateral con respecto al izquierdo. Por tanto, la aVR "mira hacia" las cavidades de los ventrículos. La despolarización auricular, la despolarización ventricular y la repolarización ventricular se desplazan al lado contrario del electrodo explorador y, por tanto, la onda P, el complejo QRS y la onda T son desviaciones negativas (descendentes); aVL y aVF miran hacia los ventrículos, por lo que las desviaciones son de predominio positivo o bifásicas. No hay onda Q en V_1 ni V_2, y la porción inicial del complejo QRS es una pequeña desviación ascendente porque la despolarización ventricular se desplaza primero por la parte intermedia del tabique de izquierda a derecha, hacia el electrodo explorador. Luego, la onda de excitación se dirige al ventrículo izquierdo, lejos del electrodo, lo cual origina una onda S grande. Por último, la onda se mueve de regreso por la pared ventricular hacia el electrodo, lo que origina el regreso a la línea isoeléctrica. Por el contrario, en las derivaciones ventriculares izquierdas (V_4-V_6) puede haber una pequeña onda Q (despolarización septal de izquierda a derecha) y existe una onda R grande (despolarización septal y ventricular izquierda), seguida en V_4 y V_5 por una onda S moderada (despolarización tardía de las paredes ventriculares que regresa hacia la unión auriculoventricular).

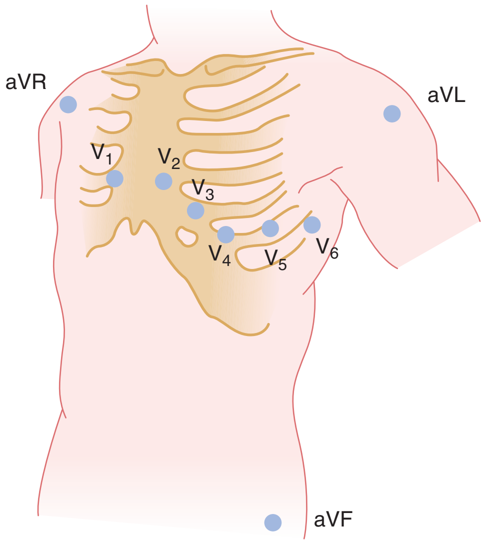


FIGURA 30-6 **Derivaciones electrocardiográficas unipolares.**

CUADRO 30-2 **Intervalos electrocardiográficos**

	Duraciones normales		
Intervalos	**Promedio**	**Intervalo**	**Fenómenos en el corazón durante el intervalo**
Intervalo PR[a]	0.18[b]	0.12-0.20	Despolarización auricular y conducción por el nodo AV
Duración de QRS	0.08	Hasta 0.10	Despolarización ventricular y repolarización auricular
Intervalo QT	0.40	Hasta 0.43	Despolarización ventricular más repolarización ventricular
Intervalo ST (QT menos QRS)	0.32	…	Repolarización ventricular (durante onda T)

[a] Medido desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS.

[b] Se acorta conforme aumenta la frecuencia cardiaca, de un promedio de 0.18 s a 70 latidos por minuto hasta 0.14 s a 130 latidos por minuto.

AV, auriculoventricular.

Existe variación considerable en la posición del corazón normal, y la posición afecta la configuración de los complejos electrocardiográficos de las diversas derivaciones.

DERIVACIONES BIPOLARES DE EXTREMIDADES Y EL VECTOR CARDIACO

Como las derivaciones estándar de extremidades son registros de diferencias de potencial entre dos puntos, la desviación de cada una de ellas en cada momento indica la magnitud y la dirección en el eje de la derivación de la fuerza electromotriz generada en el corazón (**vector** o **eje cardiaco**). El vector puede calcularse en cualquier momento determinado en las dos dimensiones del

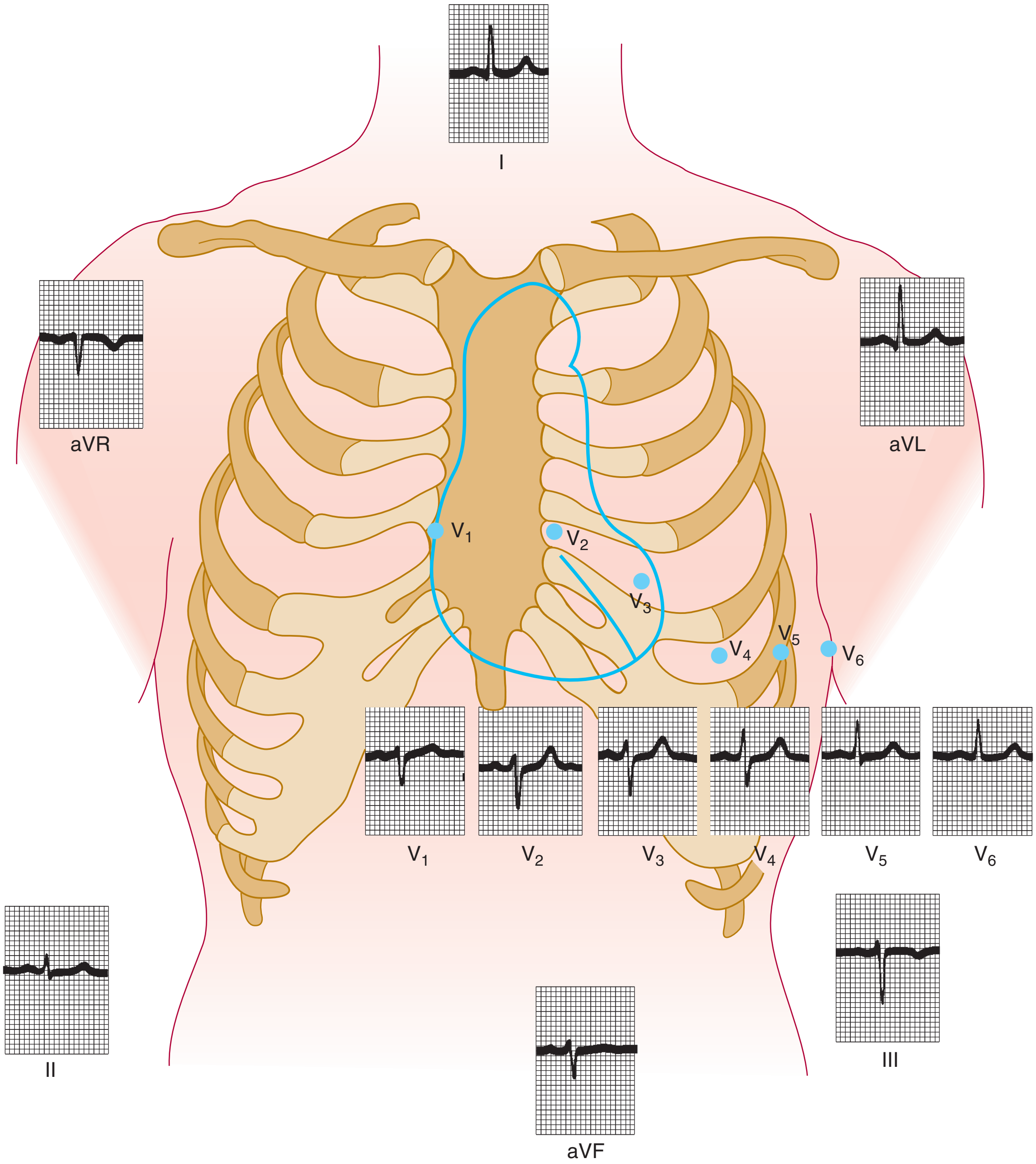


FIGURA 30-7 **Electrocardiograma normal.** (Con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

plano frontal a partir de dos derivaciones estándar de cualquiera de las extremidades (fig. 30-8) si se asume que las tres ubicaciones de las derivaciones forman los puntos de un triángulo equilátero (triángulo de Einthoven) y que el corazón se encuentra en el centro del mismo. Estas suposiciones no están del todo garantizadas, pero los vectores calculados son aproximaciones útiles. A menudo se traza un **vector QRS promedio** ("eje eléctrico del corazón") con base en la desviación promedio de QRS de cada derivación, como se muestra en la figura 30-8. Este es un vector **promedio**, a diferencia del vector **instantáneo**, y las desviaciones promedio de QRS deben medirse mediante la integración de los complejos QRS. Sin embargo, éstas pueden aproximarse mediante la medición de las diferencias netas entre los picos positivos y negativos de QRS. La dirección normal del vector QRS promedio es cercana a –30 a +110 grados sobre el sistema de coordinadas, el cual se muestra en la figura 30-8. Se dice que hay **desviación del eje a la izquierda** o a la **derecha** cuando el eje calculado cae a la izquierda de –30 grados o a la derecha de +110 grados, respectivamente. La desviación del eje a la derecha sugiere hipertrofia ventricular derecha, y la desviación del eje a la izquierda puede ser resultado de hipertrofia ventricular izquierda, pero hay criterios electrocardiográficos mejores y más confiables para identificar la hipertrofia ventricular.

VECTOCARDIOGRAFÍA

Si se conectan las puntas de las flechas que representan todos los vectores cardiacos instantáneos en el plano frontal durante el ciclo cardiaco, de la primera a la última, la línea que las conecta

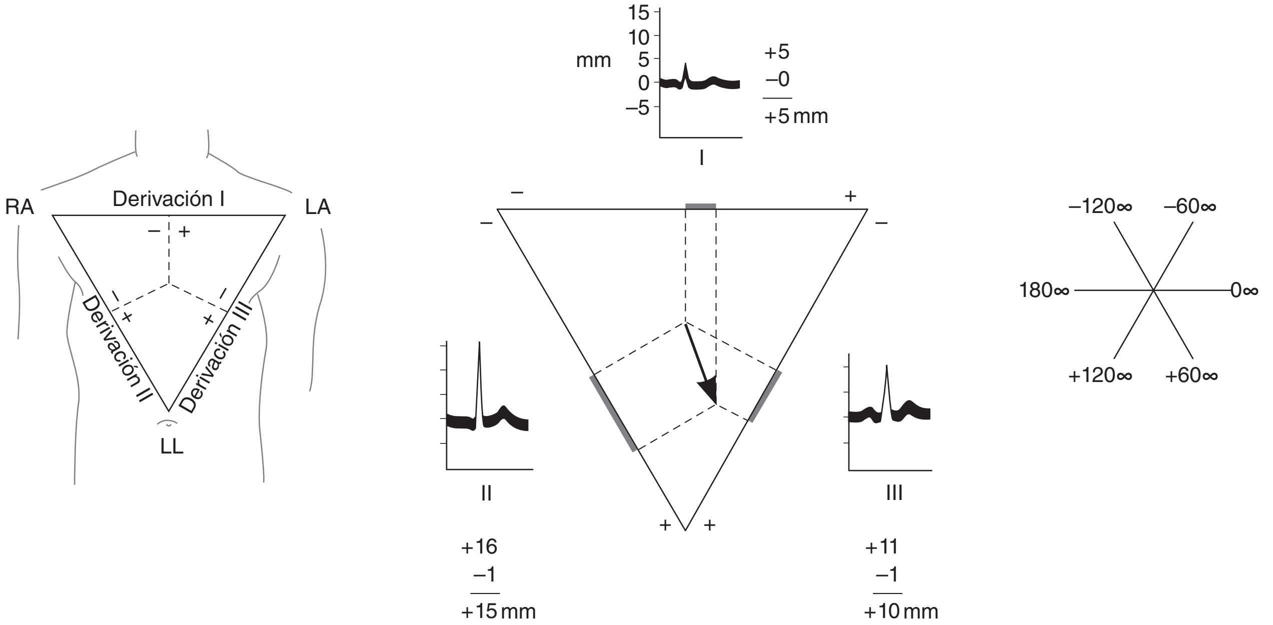


FIGURA 30-8 **Vector cardiaco. Izquierda:** triángulo de Einthoven. Las perpendiculares trazadas desde los puntos intermedios de los lados del triángulo equilátero se intersecan en el centro de la actividad eléctrica. RA, extremidad superior derecha; LA, extremidad superior izquierda; LL, extremidad inferior izquierda. **Centro:** cálculo del vector promedio de QRS. En cada derivación, se miden las distancias iguales a la altura de la onda R menos la altura de la desviación negativa más grande en el complejo QRS desde el punto intermedio del lado del triángulo que representa esa derivación. Una flecha trazada a partir del centro de la actividad eléctrica al punto de intersección de las perpendiculares extendidas desde las distancias medidas en los lados, representa la magnitud y la dirección del vector QRS promedio. **Derecha:** ejes de referencia para determinar la dirección del vector.

forma tres círculos: uno para la onda P, uno para el complejo QRS y otro para la onda T. Esto puede hacerse por medios electrónicos, y los círculos, llamados **vectocardiogramas**, se proyectan en la pantalla de un osciloscopio.

ELECTROGRAMA DEL HAZ DE HIS

En pacientes con bloqueo cardiaco, los fenómenos eléctricos en el nodo auriculoventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje a menudo se estudian con un catéter que contiene un electrodo en la punta y se introduce por una vena hasta el lado derecho del corazón, donde se manipula hasta situarlo cerca de la válvula tricúspide. Se registran al mismo tiempo tres o más derivaciones electrocardiográficas estándar. El registro de la actividad eléctrica obtenido con el catéter (fig. 30-9) es el **electrograma del haz de His** (**HBE**). En condiciones normales, muestra una desviación A cuando se activa el nodo auriculoventricular, una espiga H durante la transmisión por el haz de His y una desviación V en el curso de la despolarización ventricular. Con el electrograma del haz de His y las derivaciones electrocardiográficas estándar, es posible medir con exactitud tres intervalos: 1) el intervalo PA, el cual corresponde al tiempo desde la aparición de la despolarización auricular a la onda A en el electrograma del haz de His, y representa el tiempo de conducción del nodo sinoauricular al nodo auriculoventricular; 2) el intervalo AH, desde la onda A hasta el inicio de la espiga H, que expresa el tiempo de conducción nodal auriculoventricular, y 3) el intervalo HV, el tiempo desde el inicio de la espiga H al inicio de la desviación QRS en el electrocardiograma, el cual corresponde a la conducción en el haz de His y sus ramas. Los valores normales aproximados para estos intervalos en adultos son: intervalo PA, 27 ms; intervalo AH, 92 ms, e intervalo HV, 43 ms. Estos valores ilustran la lentitud relativa de la conducción en el nodo auriculoventricular (cuadro 30-1).

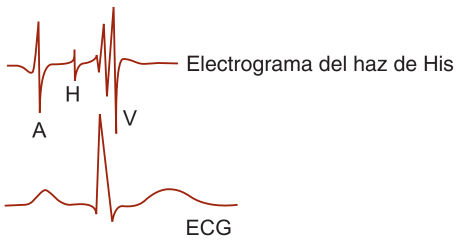


FIGURA 30-9 **Electrograma normal del haz de His (HBE) con registro electrocardiográfico (ECG) simultáneo.**

VIGILANCIA

A menudo se registra el electrocardiograma en forma continua en las unidades hospitalarias de cuidados coronarios, con alarmas dispuestas para sonar cuando aparezcan arritmias que pongan en peligro la vida. Con una pequeña grabadora portátil (**monitor Holter**) también es posible registrar el electrocardiograma en individuos ambulatorios mientras continúan con sus actividades normales. Luego, la grabación se reproduce de nuevo a alta velocidad y se analiza. Además pueden obtenerse registros continuos prolongados. Los registros conseguidos con monitores son valiosos en el diagnóstico de arritmias y para planear el tratamiento de pacientes que se recuperan de un infarto de miocardio.

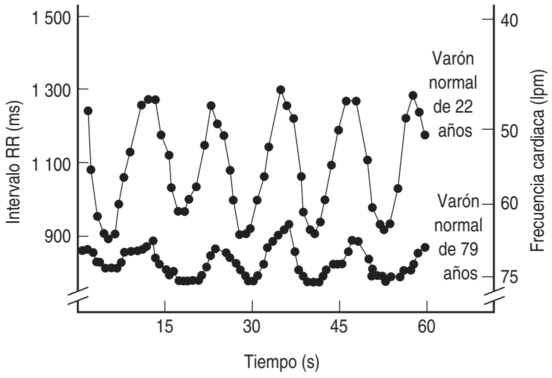


FIGURA 30-10 **Arritmia sinusal en un varón joven y en un sujeto de edad avanzada.** Cada individuo respiró cinco veces por minuto. Con cada inspiración, el intervalo RR (intervalo entre dos ondas R) disminuyó, lo cual indica un aumento en la frecuencia cardiaca. Nótese la reducción marcada en la magnitud de la arritmia en el sujeto de edad avanzada. Estos registros se obtuvieron después del bloqueo adrenérgico β, pero en general habrían sido similares en ausencia de éste. (Con autorización de Pfeifer MA et al: Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. Am J Med 1983;75:249.)

APLICACIONES CLÍNICAS: ARRITMIAS CARDIACAS

FRECUENCIA CARDIACA NORMAL

En el corazón humano normal, cada latido se origina en el nodo sinoauricular (**ritmo sinusal normal** [**NSR**]). El corazón late unas 70 veces por minuto en reposo. La frecuencia disminuye (**bradicardia**) durante el sueño y se acelera (**taquicardia**) con emociones, ejercicio, fiebre y muchos otros estímulos. En personas jóvenes saludables con respiración a una frecuencia normal, la frecuencia cardiaca varía con las fases de la respiración: se acelera durante la inspiración y se desacelera con la espiración, sobre todo si se aumenta la profundidad de la respiración. Esta **arritmia sinusal** (fig. 30-10) es un fenómeno normal y se debe sobre todo a las fluctuaciones en las señales parasimpáticas que llegan al corazón. Durante la inspiración, los impulsos de los nervios vagos desde los receptores de estiramiento en los pulmones inhiben el área cardiopulmonar del bulbo raquídeo. La señal tónica vagal que mantiene baja la frecuencia cardiaca disminuye y la frecuencia cardiaca aumenta.

Los procesos patológicos que afectan el nodo sinusal causan bradicardia marcada acompañada de mareo y síncope (**síndrome del seno enfermo**).

MARCAPASOS ANÓMALOS

En situaciones alteradas, el nodo auriculoventricular y otras partes del sistema de conducción se convierten en el marcapaso cardiaco. Además, es posible que disminuyan los potenciales de membrana de las fibras musculares auriculares y ventriculares alteradas y emitan descargas repetidas.

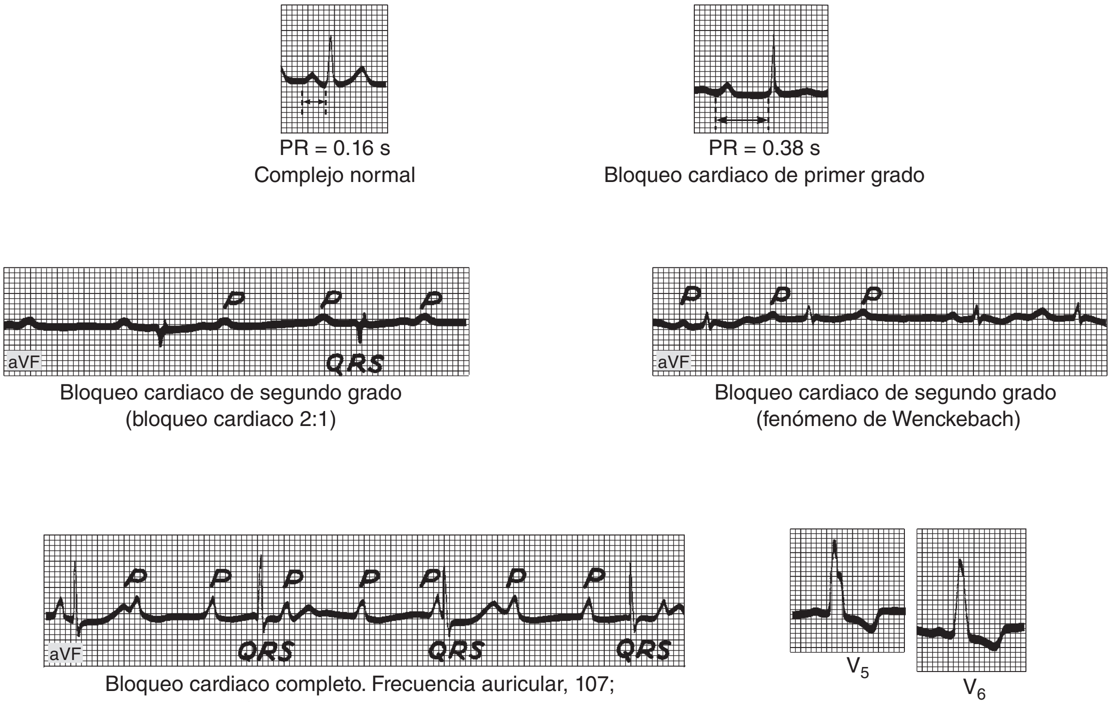
Como se indicó antes, la frecuencia de activación del nodo sinoauricular es mayor que la de otras partes del sistema de conducción; ésta es la razón por la cual el nodo sinoauricular normalmente controla la frecuencia cardiaca. Cuando la conducción de las aurículas a los ventrículos se interrumpe por completo, se produce un **bloqueo cardiaco completo** (**de tercer grado**) y los ventrículos laten con una frecuencia baja (**ritmo idioventricular**), independiente de las aurículas (fig. 30-11). El bloqueo puede ser resultado de la enfermedad en el nodo auriculoventricular (**bloqueo nodal auriculoventricular**) o en el sistema de conducción inferior al nodo (**bloqueo infranodal**). En pacientes con bloqueo nodal auriculoventricular, el tejido nodal restante se convierte en el marcapasos y la frecuencia del ritmo idioventricular es cercana a 45 latidos por minuto. En pacientes con bloqueo infranodal por enfermedad del haz de His, el marcapasos ventricular se encuentra en un sitio más periférico del sistema de conducción y la frecuencia ventricular es más baja, promedia 35 latidos por minuto, pero en casos individuales, tal vez sea hasta de 15 latidos por minuto. En estas personas, también puede haber periodos de asistolia que duran un minuto o más. La isquemia cerebral resultante causa mareo y lipotimia (**síndrome de Stokes-Adams**). Las causas del bloqueo cardiaco de tercer grado incluyen infarto de miocardio septal y daño en el haz de His durante la corrección quirúrgica de malformaciones congénitas en el tabique interventricular.

Cuando la conducción ingresa a las aurículas y los ventrículos y disminuye pero no se interrumpe por completo, existe **bloqueo cardiaco incompleto**. En el denominado **bloqueo cardiaco de primer grado**, todos los impulsos auriculares llegan a los ventrículos, pero el intervalo PR es demasiado largo. En el **bloqueo cardiaco de segundo grado**, no todos los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos. Por ejemplo, quizás haya un latido ventricular después de cada segundo o tercer latido auricular (bloqueo 2:1, bloqueo 3:1, etc.). En otra modalidad de bloqueo cardiaco incompleto, hay secuencias repetidas de latidos en las que el intervalo PR se prolonga de manera progresiva hasta que se pierde un latido ventricular (**fenómeno de Wenckebach**). El intervalo PR del ciclo cardiaco que sigue a cada latido perdido casi siempre es normal o sólo un poco prolongado (fig. 30-11).

A veces, una rama del haz de His se interrumpe, lo cual produce **bloqueo de rama derecha** o **izquierda**. En el bloqueo de rama, la excitación pasa por el haz del lado intacto y luego regresa por el músculo para activar al ventrículo del lado bloqueado. Por tanto, la frecuencia ventricular es normal, pero los complejos QRS se prolongan y deforman (fig. 30-11). El bloqueo también puede ocurrir en el fascículo anterior o posterior de la rama izquierda, lo que origina el llamado **hemibloqueo** o **bloqueo fascicular**. El hemibloqueo anterior izquierdo genera desviación anómala del eje a la izquierda en el electrocardiograma, mientras el hemibloqueo posterior izquierdo produce desviación alterada del eje a la derecha. No es infrecuente encontrar combinaciones de bloqueos fasciculares y de ramas (**bloqueo bifascicular** o **bloqueo trifascicular**). El electrograma del haz de His permite un análisis detallado del sitio de bloqueo cuando hay un trastorno en el sistema de conducción.

MARCAPASOS IMPLANTADOS

Cuando hay bradicardia marcada en pacientes con síndrome del seno enfermo o bloqueo cardiaco de tercer grado, a menudo se implanta un marcapasos electrónico. Estos dispositivos, los cuales se han vuelto muy especializados y confiables, son útiles en pacientes con disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular y bloqueo bifascicular o trifascicular. También sirven en sujetos con síncope neurógeno grave, en quienes la estimulación



PR = 0.16 s
Complejo normal

PR = 0.38 s
Bloqueo cardiaco de primer grado

Bloqueo cardiaco de segundo grado
(bloqueo cardiaco 2:1)

Bloqueo cardiaco de segundo grado
(fenómeno de Wenckebach)

Bloqueo cardiaco completo. Frecuencia auricular, 107;
frecuencia ventricular, 43

Dos derivaciones V en el bloqueo
de rama izquierda

FIGURA 30-11 **Bloqueo cardiaco.**

del seno carotídeo genera pausas mayores de 3 s entre los latidos cardiacos.

FOCOS ECTÓPICOS DE EXCITACIÓN

En estados normales, las células miocárdicas no emiten descargas espontáneas, y la probabilidad de descarga espontánea del haz de His y el sistema de Purkinje es baja porque la descarga del marcapasos del nodo sinoauricular es más rápida en comparación con su velocidad de descarga espontánea. Sin embargo, en condiciones anómalas, las fibras de His-Purkinje del miocardio pueden emitir descargas espontáneas. En estas situaciones, se dice que el **automatismo del corazón está aumentado**. Si un **foco ectópico** irritable descarga una vez, el resultado es un latido que ocurre antes de lo esperado e interrumpe de forma transitoria el ritmo cardiaco (**extrasístole** o **latido prematuro** auricular, nodal, ventricular). Cuando el foco descarga varias veces a una frecuencia más alta que la del nodo sinoauricular, aparece taquicardia regular (**taquicardia paroxística** auricular, ventricular o nodal, o **flúter auricular**).

REENTRADA

Una causa más frecuente de las arritmias paroxísticas es una alteración en la conducción que permite la propagación continua de una onda de excitación dentro de un circuito cerrado (**movimiento de ruedo**). Por ejemplo, si hay un bloqueo transitorio en uno de los lados de una porción del sistema de conducción, el impulso puede ir por el otro lado. Si el bloqueo desaparece luego, el impulso puede conducirse en sentido retrógrado en el lado que estaba bloqueado de regreso al origen para luego descender de nuevo, lo cual establece un movimiento en ruedo. En la figura 30-12, se muestra un ejemplo de esto en un anillo de tejido. Si la reentrada es en el nodo auriculoventricular, la actividad reentrante despolariza la aurícula, y el latido auricular resultante se denomina latido en eco. Además, la actividad de reentrada en el nodo se propaga de nuevo por el ventrículo, lo cual genera taquicardia nodal paroxística. Asimismo, quizá se establezcan movimientos en ruedo en las fibras musculares auriculares o ventriculares. En personas con un haz adicional anómalo de tejido conductor que conecta las aurículas con los ventrículos (haz de Kent), la actividad en ruedo puede pasar en un sentido por el nodo auriculoventricular y en el sentido contrario por el haz, lo cual afecta tanto aurículas como ventrículos.

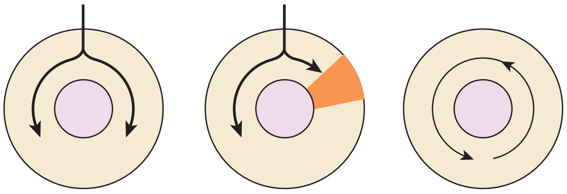
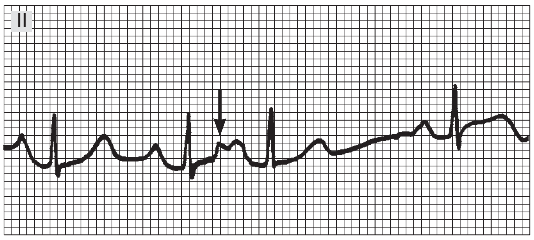


FIGURA 30-12 **Despolarización de un anillo de tejido cardiaco.** En estados normales, el impulso se propaga en ambas direcciones del anillo (**izquierda**) y el tejido inmediato detrás de cada rama del impulso se vuelve refractario. Cuando hay un bloqueo en uno de los lados (**centro**), el impulso del otro lado recorre el anillo, y si el bloqueo transitorio ya se desvaneció (**derecha**), el impulso pasa por esta área y continúa su avance por el círculo en forma indefinida (movimiento en ruedo).

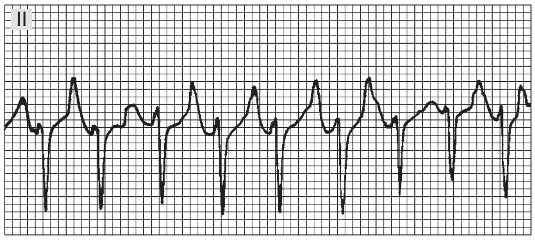
ARRITMIAS AURICULARES

La excitación que se propaga desde un foco de descarga independiente en las aurículas, estimula al nodo auriculoventricular de manera prematura, y el impulso se conduce a los ventrículos. Las ondas P de las extrasístoles auriculares son anómalas, pero las configuraciones de QRST casi siempre son normales (fig. 30-13). La excitación puede despolarizar el nodo sinoauricular, el cual debe repolarizarse y despolarizarse luego hasta el nivel de activación antes de poder iniciar el siguiente latido normal. Por consiguiente, hay una pausa entre la extrasístole y el siguiente latido normal, el cual casi siempre es de la misma longitud en comparación con el intervalo entre los latidos normales previos a la extrasístole, y el ritmo se "reajusta" (véase más adelante).

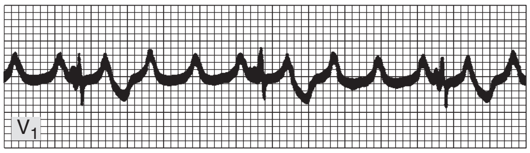
La taquicardia auricular ocurre cuando un foco auricular descarga de modo regular o cuando hay actividad de reentrada que produce frecuencias auriculares de hasta 220 por minuto. A veces, sobre todo en pacientes digitalizados, existe cierto grado de bloqueo auriculoventricular relacionado con la taquicardia (**taquicardia auricular paroxística con bloqueo**).



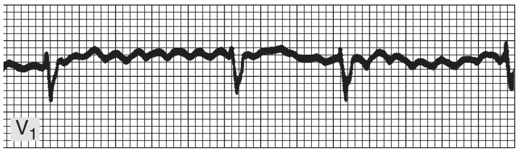
Extrasístole auricular



Taquicardia auricular



Flúter auricular



Fibrilación auricular

FIGURA 30-13 **Arritmias auriculares.** La ilustración muestra un latido auricular prematuro con la onda P superpuesta sobre la onda T del latido precedente (*flecha*); taquicardia auricular; flúter auricular con bloqueo auriculoventricular 4:1, y fibrilación auricular con frecuencia ventricular totalmente irregular. (Trazos reproducidos con autorización de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

En el flúter auricular, la frecuencia es de 200 a 350 por minuto (fig. 30-13). En la forma más frecuente de esta arritmia, hay un movimiento en ruedo grande en sentido contrario a las manecillas del reloj en la aurícula derecha. Esto produce un patrón característico en "dientes de sierra" de las ondas de flúter debido a las contracciones auriculares. Éste casi siempre se acompaña de un bloqueo auriculoventricular con patrón 2:1 o más alto, ya que en los adultos el nodo auriculoventricular no puede conducir más de 230 impulsos por minuto.

En la **fibrilación auricular**, las aurículas laten con mucha rapidez (300 a 500/min) de manera del todo irregular y desorganizada. Como el nodo auriculoventricular descarga a intervalos regulares, los ventrículos laten a un ritmo irregular, casi siempre entre 80 y 160/min (fig. 30-13). El trastorno puede ser paroxístico o crónico y, en algunos casos, parece haber una predisposición genética. La causa de la fibrilación auricular todavía es tema de debate, pero en la mayoría de los casos parece que hay múltiples ondas de excitación reentrantes, las cuales circulan al mismo tiempo en ambas aurículas. Sin embargo, algunos casos de fibrilación auricular paroxística parecen causados por descarga de uno o más focos ectópicos. Muchos de estos focos parecen localizarse en las venas pulmonares, a una distancia de hasta 4 cm del corazón. Las fibras musculares auriculares se extienden a lo largo de las venas pulmonares y son el origen de estas descargas.

CONSECUENCIAS DE LAS ARRITMIAS AURICULARES

La mayoría de los seres humanos presenta extrasístoles auriculares ocasionales de vez en cuando, y éstas no tienen importancia patológica. En la taquicardia auricular paroxística y el flúter, la frecuencia ventricular puede ser tan alta que la diástole sea demasiado corta para el llenado adecuado de los ventrículos con sangre entre las contracciones. Por consiguiente, el gasto cardiaco disminuye y aparecen síntomas de insuficiencia cardiaca. Asimismo, esta última tal vez complique la fibrilación auricular cuando la frecuencia ventricular es elevada. La acetilcolina liberada en las terminaciones vagales disminuye la conducción del miocardio auricular y el nodo auriculoventricular. Ésta es la razón por la cual al estimular la descarga vagal refleja mediante la presión sobre el globo ocular (**reflejo oculocardiaco**) o el masaje sobre el seno carotídeo, a menudo convierte la taquicardia, y a veces el flúter auricular, en ritmo sinusal normal. Una alternativa es que la estimulación vagal aumente el grado de bloqueo auriculoventricular, lo cual reduce de manera súbita la frecuencia ventricular. La digital deprime la conducción auriculoventricular y se usa para disminuir la frecuencia ventricular rápida en la fibrilación auricular.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Por lo general, los latidos prematuros originados en un foco ventricular ectópico tienen complejos QRS prolongados de forma anormal (fig. 30-14) por la diseminación lenta del impulso del foco a través del músculo ventricular y al resto del ventrículo. Tales latidos casi siempre son incapaces de excitar al haz de His, por lo cual no ocurre la conducción retrógrada a las aurículas. Mientras tanto, el siguiente impulso nodal sinoauricular exitoso

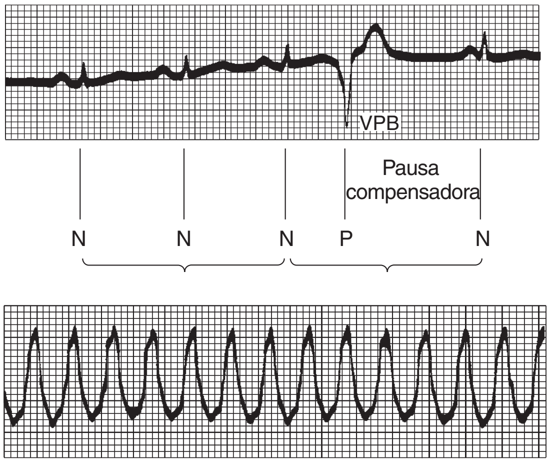


FIGURA 30-14 **Arriba:** latidos ventriculares prematuros (VPB). Las líneas bajo los trazos ilustran la pausa compensadora y muestran que la duración del latido prematuro más el latido precedente normal es igual a la duración de dos latidos normales. **Abajo:** taquicardia ventricular.

despolariza las aurículas. Por lo general, la onda P está oculta en el complejo QRS de la extrasístole. Si el impulso normal llega a los ventrículos, éstos aún siguen en el periodo refractario después de la despolarización del foco ectópico.

Sin embargo, el segundo impulso exitoso del nodo sinoauricular origina un latido normal. Por tanto, los latidos ventriculares prematuros van seguidos de una **pausa compensadora**, la cual a menudo es más larga en comparación con la pausa subsiguiente a una extrasístole auricular. Además, los latidos ventriculares prematuros no interrumpen la descarga regular del nodo sinoauricular, mientras los latidos auriculares prematuros a menudo interrumpen y "reajustan" el ritmo normal.

Los latidos prematuros auriculares y ventriculares no son lo bastante fuertes para producir pulso en la muñeca si surgen en la parte temprana de la diástole, cuando los ventrículos no han tenido tiempo de llenarse con sangre, y la musculatura ventricular aún se halla en su periodo refractario relativo. Es probable que las válvulas aórtica y pulmonar no abran, en cuyo caso tampoco existe un segundo ruido cardiaco.

La **taquicardia ventricular paroxística** (fig. 30-14) es en efecto una serie de despolarizaciones ventriculares regulares rápidas, las cuales suelen deberse al movimiento en ruedo que afecta los ventrículos. La **taquicardia helicoidal** es una forma de taquicardia ventricular con morfología variable del QRS (fig. 30-15). La taquicardia originada arriba de los ventrículos (taquicardia supraventricular, como taquicardia nodal paroxística) puede distinguirse de la taquicardia ventricular paroxística mediante el electrograma del haz de His. En la taquicardia supraventricular, hay una desviación H del haz de His, pero no se encuentra en las taquicardias ventriculares. Los latidos ventriculares prematuros son frecuentes y, en ausencia de cardiopatía isquémica, por lo regular son benignos. La taquicardia ventricular es más grave porque disminuye el gasto cardiaco, y la fibrilación ventricular es una complicación ocasional de la taquicardia ventricular.

En la **fibrilación ventricular** (fig. 30-15), las fibras musculares ventriculares se contraen de modo irregular e ineficaz por la descarga muy rápida de múltiples focos ectópicos ventriculares o por un movimiento en ruedo. Los ventrículos en fibrilación, como las aurículas fibrilantes, se ven como una "bolsa de gusanos" temblorosa. La fibrilación ventricular quizá sea resultado

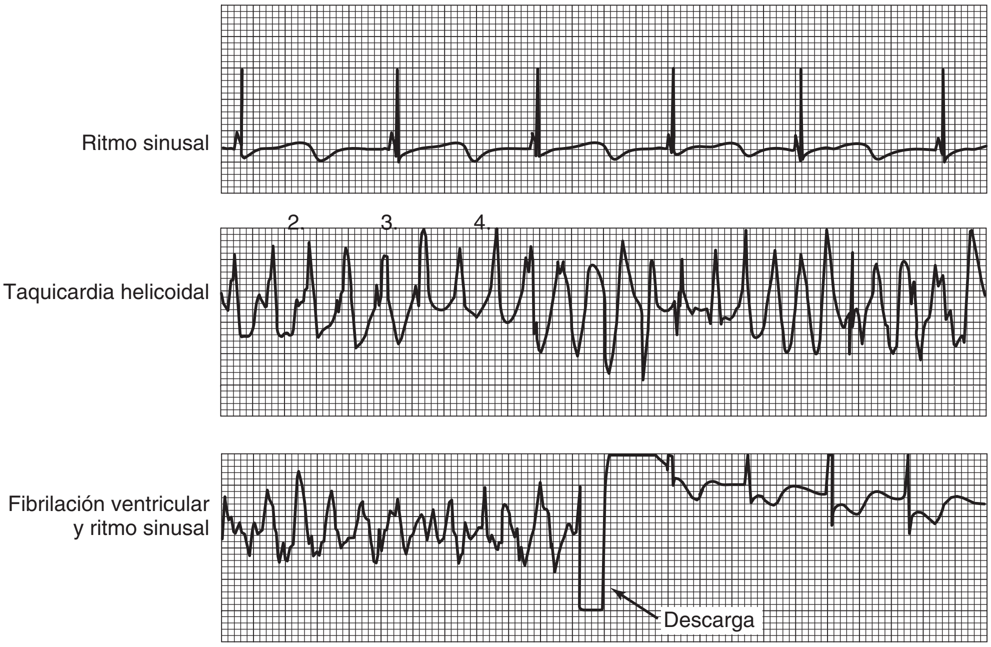


FIGURA 30-15 **Registro obtenido de un cardioversor-desfibrilador implantado en un niño de 12 años de edad con síndrome congénito de QT largo, quien se colapsó mientras respondía una pregunta en la escuela. Arriba:** ritmo sinusal normal con intervalo QT largo. **Intermedio:** taquicardia helicoidal. **Abajo:** fibrilación ventricular con descarga del desfibrilador, según la programación 7.5 s después del inicio de la taquicardia ventricular; esto convirtió el corazón al ritmo sinusal normal. El niño recuperó la conciencia en 2 min y no presentó secuelas neurológicas. (Con autorización a partir de Moss AJ, Daubert JP. Images in clinical medicine. Internal ventricular fibrillation. N Engl J Med 2000;342:398.)

de un choque eléctrico o una extrasístole durante un intervalo crítico, el **periodo vulnerable**. Este último coincide en el tiempo con la porción media de la onda T; o sea, ocurre en un momento en el cual parte del miocardio ventricular está despolarizado, otra parte se halla repolarizada de manera incompleta y otra más está repolarizada del todo. Estas son circunstancias excelentes para establecer la reentrada y un movimiento en ruedo. Los ventrículos en fibrilación no bombean sangre de manera eficaz y la circulación sanguínea se detiene. Por tanto, si no se aplica tratamiento de urgencia, la fibrilación ventricular que dura más de unos cuantos minutos es letal. La causa más frecuente de muerte súbita en pacientes con infartos de miocardio es la fibrilación ventricular.

SÍNDROME DEL SEGMENTO QT LARGO

Una indicación de vulnerabilidad del corazón durante la repolarización es el hecho de que en sujetos en quienes el intervalo QT se prolonga, la repolarización cardiaca es irregular y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita. El síndrome tal vez sea resultado de varios fármacos distintos, alteraciones electrolíticas e isquemia miocárdica. Asimismo, aquél puede ser congénito. Hay informes de que mutaciones de ocho genes distintos causan el síndrome. Seis originan decremento en la función de varios conductos de potasio por trastornos en su estructura; uno inhibe un conducto de potasio al disminuir la cantidad de la isoforma anquirina que lo vincula con el citoesqueleto, y otro aumenta la función del conducto cardiaco de sodio.

CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR ACELERADA

Un trastorno interesante hallado en individuos por lo demás normales que son proclives a los episodios de arritmia auricular paroxística, es la **conducción auriculoventricular acelerada** (**síndrome de Wolff-Parkinson-White**). Lo normal es que la única vía de conducción entre las aurículas y los ventrículos sea el nodo auriculoventricular. Las personas con dicho síndrome tienen una conexión muscular anormal o de tejido nodal adicional (**haz de Kent**) entre las aurículas y los ventrículos. Esto torna la conducción más rápida en comparación con el nodo auriculoventricular de conducción lenta, y un ventrículo se excita de manera prematura. Las manifestaciones de esta activación se fusionan con el complejo QRS normal, lo cual da lugar a un intervalo PR corto y una desviación QRS prolongada con imperfección en el ascenso (fig. 30-16) e intervalo normal entre el inicio de la onda P y el final del complejo QRS ("intervalo PJ"). La taquicardia auricular paroxística observada en este síndrome a menudo sigue a un latido auricular prematuro. Tal latido se conduce de modo normal por el nodo auriculoventricular, pero se propaga al extremo ventricular del haz alterado, y el impulso se transmite de regreso a la aurícula. Así se establece un movimiento en ruedo. Con menor frecuencia, un latido auricular prematuro encuentra al nodo auriculoventricular en periodo refractario, pero llega a los ventrículos a través del haz de Kent, lo cual establece un movimiento en ruedo en el que el impulso pasa de los ventrículos a las aurículas por el nodo auriculoventricular.

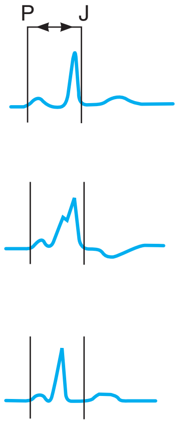


FIGURA 30-16 **Conducción auriculoventricular acelerada.** **Arriba:** latido sinusal normal. **Intermedio:** intervalo PR corto; complejo QRS amplio irregular; intervalo PJ normal (síndrome de Wolff-Parkinson-White). **Abajo:** intervalo PR corto, complejo QRS normal (síndrome de Lown-Ganong-Levine). (Con autorización a partir de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

En algunos casos, el síndrome de Wolff-Parkinson-White es familiar. En dos de las familias afectadas, se encontró una mutación en un gen que codifica la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP). Se supone que esta cinasa participa normalmente en la supresión de vías auriculoventriculares anómalas durante el desarrollo fetal.

Los episodios de taquicardia supraventricular paroxística, casi siempre taquicardia nodal, se detectan en personas con intervalos PR cortos y complejos QRS normales (**síndrome de Lown-Ganong-Levine**). En este trastorno, se supone que la despolarización pasa de las aurículas a los ventrículos por un haz anómalo que evita el paso por el nodo auriculoventricular, pero entra en el sistema de conducción intraventricular en un punto distal al nodo.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Se han creado muchos medicamentos que se usan en el tratamiento de las arritmias porque disminuyen la velocidad de conducción en el sistema de conducción y el miocardio. Esto deprime la actividad ectópica y reduce la discrepancia entre las vías normales y de reentrada para que ésta no ocurra. Sin embargo, ahora queda claro que en algunos pacientes, cualquiera de estos fármacos puede ser **proarrítmico** en lugar de antiarrítmico; o sea que también pueden causar varias arritmias. Por tanto, se sustituyen cada vez más por ablación con catéter de radiofrecuencia para corregir dichas arritmias.

ABLACIÓN CON CATÉTER DE RADIOFRECUENCIA DE LAS VÍAS DE REENTRADA

Hoy es posible insertar catéteres con electrodos en la punta hasta las cavidades cardiacas y sus alrededores, y usarlos para mapear la ubicación exacta de un foco ectópico o haz accesorio que produzca la reentrada y la taquicardia supraventricular. Luego, la vía puede eliminarse con corriente de radiofrecuencia, con la punta del catéter colocada cerca del haz o el foco. En manos expertas, esta modalidad terapéutica quizá sea muy eficaz y se relaciona con pocas complicaciones. Es muy útil en trastornos generadores de taquicardias supraventriculares, incluido el síndrome de Wolff-Parkinson-White y el flúter auricular. También se ha usado con éxito para eliminar focos en las venas pulmonares que causan fibrilación auricular paroxística.

DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN OTRAS ENFERMEDADES CARDIACAS Y SISTÉMICAS

INFARTO DE MIOCARDIO

Cuando se interrumpe el aporte sanguíneo en una región del miocardio, se observan cambios profundos en el miocardio, los cuales conducen a daño irreversible y muerte de las células musculares. El electrocardiograma es muy útil para diagnosticar la isquemia y localizar áreas de infarto. Los fenómenos eléctricos subyacentes y los cambios electrocardiográficos resultantes son complejos y aquí sólo se presenta una revisión breve.

Las tres principales alteraciones que producen los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se resumen en el cuadro 30-3. El primer cambio, repolarización demasiado rápida después de la descarga de las fibras musculares infartadas como resultado de la abertura acelerada de los conductos de potasio, aparece segundos después de la oclusión de una arteria coronaria en animales de experimentación. Ésta dura unos cuantos minutos, pero antes de concluir, el potencial de membrana en reposo de las fibras infartadas disminuye por la pérdida de potasio intracelular. A partir de unos 30 min más tarde, las fibras infartadas también empiezan a despolarizarse con más lentitud en comparación con las fibras normales circundantes.

Estos tres cambios inducen un flujo de corriente, mismo que origina elevación del segmento ST en las derivaciones electrocardiográficas registradas con electrodos en el área infartada (fig. 30-17). A causa de la repolarización rápida en la zona de infarto, el potencial de membrana del área es mayor si se compara con la zona normal durante la última parte de la repolarización, lo cual torna negativa a la región normal con respecto a la infartada. Por tanto, fuera de las células la corriente fluye del infarto al tejido normal (ya que por convención, el flujo de corriente va de positivo a negativo). Esta corriente se dirige hacia los electrodos sobre el área lesionada; ello aumenta la positividad entre las ondas S y T del electrocardiograma. De igual manera, la despolarización tardía de las células infartadas hace que el área infartada sea positiva con respecto al tejido sano (cuadro 30-3) durante la primera parte de la repolarización y el resultado también es elevación del segmento ST. El cambio restante, el declive en el potencial de membrana en reposo durante la diástole, origina un flujo de corriente hacia el infarto en el curso de la diástole ventricular. El resultado de este flujo de corriente es una depresión del segmento TQ del electrocardiograma. Sin embargo, la disposición electrónica en los electrocardiógrafos es tal que la depresión del segmento TQ se registra como elevación del segmento ST. Por tanto, la marca distintiva del infarto agudo de miocardio es la elevación del segmento ST en las derivaciones sobre el área de lesión (fig. 30-17). Las derivaciones del lado contrario del corazón muestran depresión del segmento ST.

CUADRO 30-3 Resumen de las tres principales anomalías en la polarización de la membrana relacionada con infarto agudo de miocardio

Alteración en las células infartadas	Flujo de corriente	Cambio electrocardiográfico resultante en las derivaciones sobre el infarto
Repolarización rápida	Fuera del infarto	Elevación de segmento ST
Descenso del potencial de membrana en reposo	Dentro del infarto	Depresión de segmento QT (manifestado por elevación de segmento ST)
Despolarización tardía	Fuera del infarto	Elevación del segmento ST

Luego de algunos días o semanas, las alteraciones en el segmento ST desaparecen. El músculo muerto y el tejido cicatrizal se vuelven silenciosos, desde el punto de vista eléctrico. Por tanto, el área infartada es negativa con respecto al miocardio normal durante la sístole y no contribuye con su parte de positividad a los complejos electrocardiográficos. Las manifestaciones de su negatividad son múltiples y sutiles. Los cambios frecuentes incluyen la aparición de una onda Q en algunas de las derivaciones en las que no existía antes y un aumento del tamaño de la onda Q normal en algunas de las otras derivaciones, aunque también existen los llamados infartos sin onda Q. Estos infartos tienden a ser menos graves, pero conllevan una incidencia alta de nuevo infarto ulterior. Otro dato en el infarto de la cara anterior del ventrículo izquierdo es la "falta de progresión de la onda R"; o sea, esta última no se torna cada vez más grande en las derivaciones precordiales conforme el electrodo se mueve de derecha a izquierda sobre el ventrículo izquierdo. Si hay infarto del tabique, es probable que se dañe el sistema de conducción, lo cual origina bloqueo de rama u otras presentaciones de bloqueo cardiaco.

El infarto miocárdico a menudo se complica por arritmias ventriculares graves, con la amenaza de fibrilación ventricular y muerte. En animales de experimentación y quizá también en seres humanos, las arritmias ventriculares aparecen en tres periodos. Durante los primeros 30 min de un infarto, son frecuentes las arritmias por reentrada. Luego sigue un periodo relativamente libre de arritmias, pero a partir de las 12 h ulteriores al infarto, las arritmias se presentan como resultado del aumento en el automatismo. Las arritmias surgidas tres días a varias semanas después del infarto, de nuevo se deben a reentrada. Al respecto, vale la pena señalar que los infartos que dañan las porciones epicárdicas del miocardio interrumpen las fibras nerviosas simpáticas, lo cual causa hipersensibilidad a las catecolaminas por desnervación en el área más allá del infarto. Otra posibilidad es que las lesiones endocárdicas interrumpan las fibras vagales de manera selectiva; esto deja sin oposición a la actividad simpática.

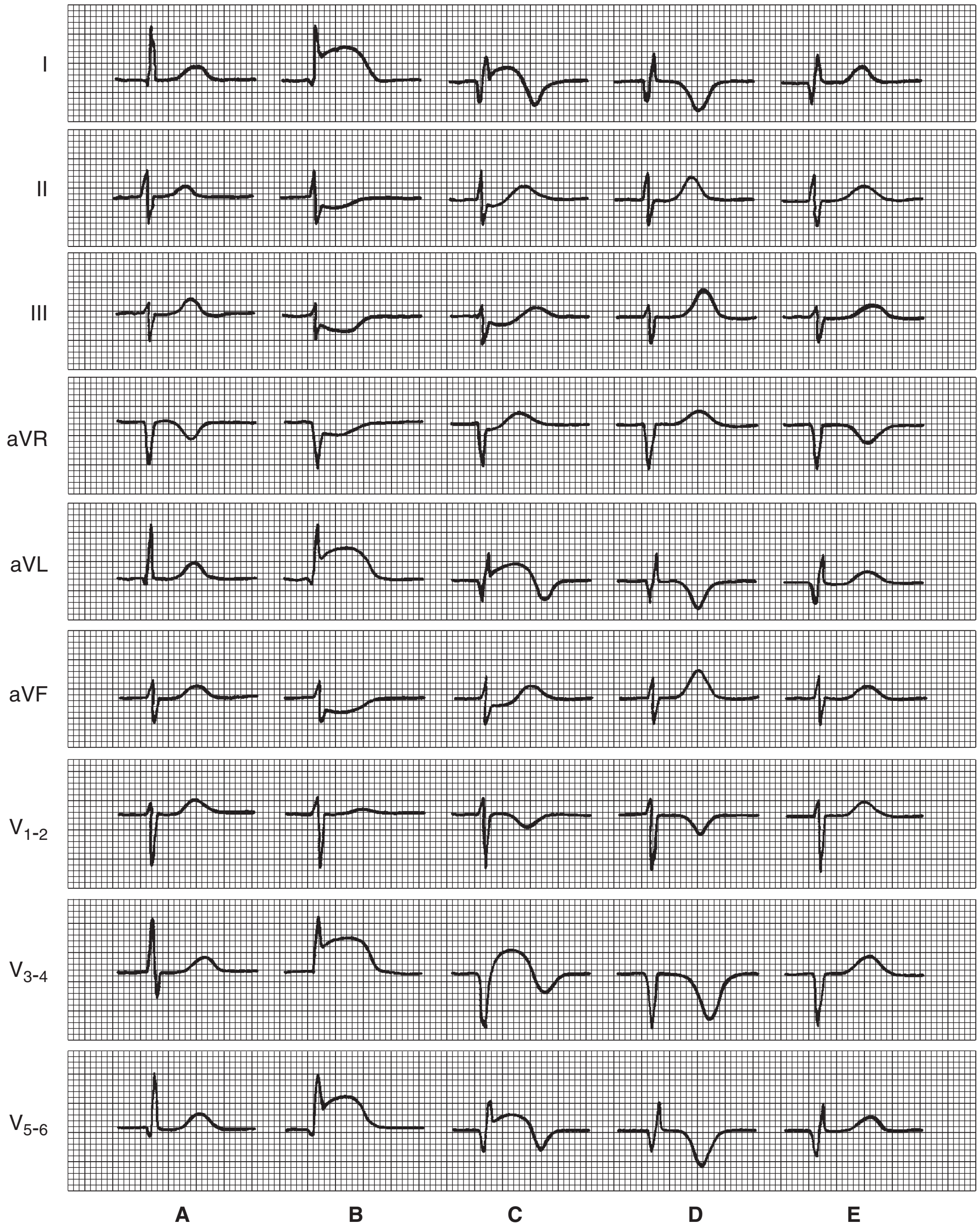
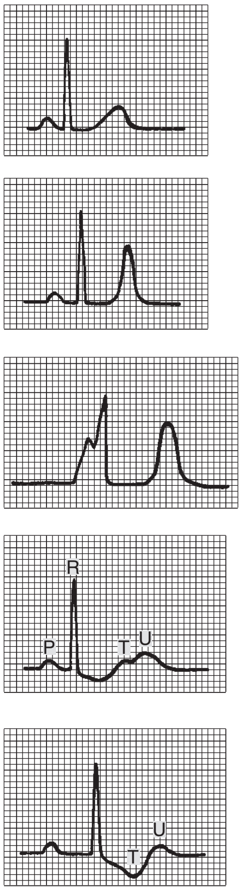


FIGURA 30-17 **Ilustración diagramática de patrones electrocardiográficos en serie en un infarto anterior**. **A)** Trazo normal. **B)** Patrón muy temprano (horas después del infarto); elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V$_{3\text{-}6}$; depresión recíproca en II, III y aVF. **C)** Patrón tardío (muchas horas a unos cuantos días): aparecieron ondas Q en las derivaciones I, aVL y V$_{5\text{-}6}$. Hay complejos QS en V$_{3\text{-}4}$. Esto indica que el infarto transmural principal es subyacente al área registrada en V$_{3\text{-}4}$; los cambios en el segmento ST persisten, pero son menores, y las ondas T empiezan a invertirse en las derivaciones en las que hay elevación del segmento ST. **D)** Patrón tardío establecido (muchos días a semanas); persisten las ondas Q y los complejos QS, los segmentos ST son isoeléctricos y las ondas T son simétricas, con inversión profunda en las derivaciones que tenían elevación de ST y altas en las derivaciones con depresión de ST. Tal vez este patrón persista el resto de la vida del paciente. **E)** Patrón muy tardío, puede aparecer muchos meses o años ulteriores al infarto. Persisten las ondas Q y los complejos QS anómalos. Las ondas T regresaron de manera gradual a la normalidad. (Con autorización de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

EFECTOS DE LOS CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN IÓNICA DE LA SANGRE

Se esperaría que los cambios en la concentración de sodio y potasio en el líquido extracelular afecten los potenciales de acción de las fibras miocárdicas, ya que la actividad eléctrica del corazón depende de la distribución de estos iones en las membranas celulares del músculo. En clínica, el decremento de la concentración de sodio en plasma puede relacionarse con complejos electrocardiográficos de bajo voltaje, pero los cambios en la cifra plasmática de potasio producen anomalías cardiacas graves. La hiperpotasiemia es un trastorno muy peligroso y potencialmente letal por sus efectos en el corazón. Conforme se incrementan los valores de potasio, el primer cambio en el electrocardiograma es



Trazo normal (K^+ plasmático 4-5.5 meq/L). Intervalo PR = 0.16 s; intervalo QRS = 0.06 s; intervalo QT = 0.4 s (normal para una frecuencia cardiaca supuesta de 60).

Hiperpotasiemia (K^+ plasmático ± 7 meq/L). Los intervalos PR y QRS se hallan en límites normales. Se observan ondas T muy altas, delgadas y puntiagudas.

Hiperpotasiemia (K^+ plasmático ± 8.5 meq/L). No hay evidencia de actividad auricular; el complejo QRS es ancho e imperfecto, el intervalo QRS se ensanchó a 0.2 s. Las ondas T permanecen altas y delgadas. La elevación adicional del K^+ plasmático podría causar taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Hipopotasiemia (K^+ plasmático ± 3.5 meq/L). Intervalo PR = 0.2 s; intervalo QRS = 0.06 s; depresión del segmento ST. Ahora hay una onda U prominente justo después de T. El intervalo QT real permanece en 0.4 s. Si la onda U se considera equivocadamente como parte de T, se mediría un intervalo QT prolongado falso de 0.6 s.

Hipopotasiemia (K^+ plasmático ± 2.5 meq/L). El intervalo PR se prolonga a 0.32 s; el segmento ST se deprime; la onda T se invierte; se observa una onda U prominente. El intervalo QT verdadero permanece normal.

FIGURA 30-18 **Correlación del valor plasmático de potasio y el electrocardiograma (ECG), si se asume que la concentración plasmática de calcio es normal.** Los complejos mostrados son de las derivaciones epicárdicas ventriculares izquierdas. (Con autorización a partir de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

la aparición de ondas T altas y puntiagudas, una manifestación de repolarización alterada (fig. 30-18). Con cifras aún más altas de potasio, hay parálisis de las aurículas y prolongación de los complejos QRS. Tal vez haya arritmias ventriculares. El potencial de membrana en reposo de las fibras musculares disminuye conforme aumenta la concentración extracelular de potasio. Al final, las fibras son imposibles de excitar y el corazón se detiene en diástole. Por el contrario, un descenso en el valor plasmático de potasio causa prolongación del intervalo PR, ondas U prominentes y, a veces, inversión tardía de la onda T en las derivaciones precordiales. Si las ondas T y U se fusionan, a menudo se prolonga el intervalo QT aparente; cuando estas mismas ondas se separan, el intervalo QT verdadero tiene duración normal. La hipopotasiemia es un trastorno grave, pero no es letal en tan poco tiempo como si ocurre en la hiperpotasiemia.

Los aumentos en la concentración extracelular de calcio intensifican la contractilidad miocárdica. Cuando se infunden grandes cantidades de calcio en animales de experimentación, el corazón se relaja menos durante la diástole y al final se detiene en sístole (**rigidez por calcio**). Sin embargo, en los trastornos clínicos acompañados de hipercalciemia, el valor de calcio plasmático rara vez es lo bastante alto para afectar al corazón. La hipocalciemia causa prolongación del segmento ST y, por consiguiente, del intervalo QT, un cambio que también se produce con fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, así como en varias enfermedades del sistema nervioso central.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las contracciones cardiacas están controladas por una cascada de señalización eléctrica bien regulada originada en las células marcapasos en el nodo sinoauricular (SA) y pasa por las vías auriculares internodales hacia el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His, el sistema de Purkinje y todas las regiones del ventrículo.
- La mayoría de las células cardiacas tiene un potencial de acción que incluye despolarización rápida, repolarización inicial rápida, una meseta y un proceso de repolarización lenta para regresar al potencial de reposo. Estos cambios se definen por la activación y la desactivación secuencial de los conductos de sodio, calcio y potasio.
- Las células marcapaso tienen una secuencia de fenómenos un poco distinta. Después de la repolarización hasta el potencial de reposo, se observa una despolarización lenta que ocurre por un conducto por el cual pasan tanto iones sodio como potasio. Conforme esta corriente “divertida” (o I_h) continúa la despolarización de la célula, se activan los conductos de calcio para despolarizar rápidamente la célula. La fase de hiperpolarización de nuevo está dominada por la corriente de potasio.
- La propagación de la señal eléctrica de una célula a otra está dada a través de uniones comunicantes. La velocidad de propagación depende de las características anatómicas, pero puede alterarse (en alguna medida) por las señales neurales.
- El electrocardiograma (ECG) es una suma algebraica de la actividad eléctrica en el corazón. El electrocardiograma normal incluye ondas y segmentos bien definidos, incluida la onda P (despolarización

auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular) y la onda T (hiperpolarización ventricular). Es posible detectar varias arritmias en registros electrocardiográficos irregulares.

- Por la contribución del desplazamiento iónico a la contracción miocárdica, el tejido cardiaco es sensible a la composición iónica de la sangre. El caso más grave es el aumento de [K$^+$], lo cual genera anomalías cardiacas graves, incluidas parálisis de las aurículas y arritmias ventriculares.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. ¿Qué parte del electrocardiograma (p. ej., fig. 30-5) corresponde a la repolarización ventricular?
   A) la onda P
   B) la duración de QRS
   C) la onda T
   D) la onda U
   E) el intervalo PR

2. ¿Cuál de los siguientes tiene normalmente un “prepotencial” de despolarización lenta?
   A) nodo sinoauricular
   B) células musculares auriculares
   C) haz de His
   D) fibras de Purkinje
   E) células musculares ventriculares

3. En el bloqueo cardiaco de segundo grado,
   A) la frecuencia ventricular es menor que la auricular
   B) los complejos electrocardiográficos ventriculares se hallan distorsionados
   C) hay alta incidencia de taquicardia ventricular
   D) el volumen por latido está disminuido
   E) el gasto cardiaco se encuentra aumentado

4. ¿Cuál de los siguientes conductos contribuye con su abertura a las corrientes que producen la fase de repolarización del potencial de acción de las fibras musculares ventriculares?
   A) conductos de sodio
   B) conductos de cloruro
   C) conductos de calcio
   D) conductos de potasio
   E) conductos de bicarbonato

5. En el bloqueo cardiaco completo,
   A) puede haber lipotimia porque las aurículas son incapaces de bombear sangre a los ventrículos
   B) es frecuente la fibrilación ventricular
   C) la frecuencia auricular es más baja que la ventricular
   D) puede haber lipotimia por los periodos prolongados durante los cuales los ventrículos no se contraen

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Hile B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, Inc., 2001.

Jackson WF: Ion channels and vascular tone. Hypertension 2000; 35:173.

Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007.

Morady F: Radiofrequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1999;340:534.

Nabel EG: Genomic medicine: cardiovascular disease. N Engl J Med 2003;349:60.

Roder DM: Drug-induced prolongation of the Q-T interval. N Engl J Med 2004;350:1013.

Rowell LB: *Human Cardiovascular Control*. Oxford University Press, 1993.

Wagner GS: *Marriott’s Practical Electrocardiography*, 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

CAPÍTULO

31

El corazón como bomba

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir cómo el patrón secuencial de contracción y relajación del corazón produce un patrón normal de flujo sanguíneo.
- Comprender los cambios en la presión, el volumen y el flujo que ocurren durante el ciclo cardiaco.
- Explicar las bases del pulso arterial, los ruidos cardiacos y los soplos.
- Delinear las maneras en que el gasto cardiaco puede regularse en aumento en presencia de requerimientos fisiológicos específicos para incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, como en el ejercicio.
- Describir cómo la acción de bombeo del corazón puede afectarse en caso de enfermedades específicas.

INTRODUCCIÓN

Por supuesto que la actividad eléctrica del corazón descrita en el capítulo previo está diseñada para servir a la actividad fisiológica principal del corazón: bombear sangre a través de los pulmones, donde puede producirse el intercambio gaseoso, y de allí al resto del cuerpo (recuadro clínico 31-1). Esto se logra cuando el proceso de despolarización ordenada descrito en el capítulo previo inicia una onda de contracción, la cual se extiende por el miocardio. En las fibras musculares individuales, la contracción comienza justo después de la despolarización y dura hasta 50 ms después de completarse la repolarización (fig. 5-15). La sístole auricular comienza después de la onda P en el electrocardiograma (ECG); la sístole ventricular inicia casi al final de la onda R y termina justo después de la onda T. En este capítulo, se considera cómo estos cambios, en la contracción, originan transformaciones secuenciales en las presiones y los flujos de las cavidades cardiacas y los vasos sanguíneos, y cómo esto impulsa la sangre del modo adecuado según las necesidades corporales de oxígeno y nutrimentos. Por otra parte, debe señalarse que el término **presión sistólica** en el sistema vascular se refiere a la presión máxima alcanzada durante la sístole, no a la presión promedio; de igual manera, la **presión diastólica** se refiere a la presión más baja durante el ciclo.

FENÓMENOS MECÁNICOS DEL CICLO CARDIACO

FENÓMENOS AL FINAL DE LA DIÁSTOLE

Hacia el final de la diástole, las válvulas mitral (bicúspide) y tricúspide entre las aurículas y los ventrículos (válvulas auriculoventriculares [AV]) se abren, y las válvulas aórtica y pulmonar se cierran. La sangre fluye hacia el corazón durante toda la diástole y llena tanto las aurículas como los ventrículos. El ritmo de llenado disminuye conforme los ventrículos se distienden; en especial cuando la frecuencia cardiaca es baja, las cúspides de las válvulas auriculoventriculares se mueven a la posición cerrada (fig. 31-1). La presión de los ventrículos permanece baja. Cerca de 70% del llenado ventricular ocurre de forma pasiva durante la diástole.

RECUADRO CLÍNICO 31-1

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca ocurre cuando el corazón es incapaz de expulsar una cantidad de sangre adecuada para las necesidades de los tejidos. Aquélla puede ser aguda y relacionarse con muerte súbita, o crónica. La insuficiencia puede afectar sobre todo el ventrículo derecho (cardiopatía pulmonar), pero es mucho más frecuente que afecte al ventrículo izquierdo, más grande y grueso, o ambos ventrículos. Asimismo, la insuficiencia cardiaca puede ser sistólica o diastólica. En la **insuficiencia sistólica**, se reduce el volumen por latido porque la contracción ventricular es débil. Esto origina aumento en el volumen ventricular al final de la sístole, por lo cual la **fracción de expulsión** cae de 65% hasta valores de 20%. La respuesta inicial a la insuficiencia es la activación de los genes que inducen hipertrofia de los miocitos cardiacos con engrosamiento de la pared ventricular (**remodelación cardiaca**). El llenado incompleto del sistema arterial induce un aumento en la descarga del sistema nervioso simpático, con incremento en la secreción de renina y aldosterona; por ello, se retienen sodio y agua. Al principio, estas respuestas son compensadoras, pero al final la insuficiencia se agrava y los ventrículos se dilatan.

En la **insuficiencia diastólica**, la fracción de expulsión se mantiene al principio, pero la elasticidad del miocardio se reduce; por esto disminuye también el llenado durante la diástole. Ello hace que el volumen por latido sea insuficiente e induce la misma remodelación cardiaca, así como retención de sodio y agua que surge en la insuficiencia sistólica. Ha de señalarse que en la insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco deficiente puede ser relativo, más que absoluto. Cuando hay una fístula venosa anterior grande, en la tirotoxicosis y en la deficiencia de tiamina, el gasto cardiaco se eleva en términos absolutos, pero aún es insuficiente para satisfacer las necesidades de los tejidos (**insuficiencia de gasto alto**).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva se enfoca en mejorar la contractilidad cardiaca, aliviar los síntomas y reducir la carga del corazón. Hoy en día, el tratamiento más eficaz de uso general es impedir la síntesis de angiotensina II mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). También es valioso el bloqueo de los efectos de la angiotensina en los receptores AT_1 con antagonistas no peptídicos. El bloqueo de la síntesis de angiotensina II o de sus efectos reduce la concentración de aldosterona circulante y la presión sanguínea, lo cual disminuye la poscarga contra la cual bombea el corazón. Los efectos de la aldosterona pueden reducirse más con la administración de bloqueadores del receptor para aldosterona. El decremento del tono venoso con nitratos o hidralazina aumenta la capacidad venosa, por lo cual disminuye la cantidad de sangre que regresa al corazón y se reduce la precarga. Los diuréticos disminuyen la sobrecarga de líquido. Está demostrado que los fármacos bloqueadores de los receptores adrenérgicos β reducen la mortalidad y la morbilidad. Los derivados de la digital, como la digoxina, son recursos tradicionales para tratar la insuficiencia cardiaca por su propiedad de aumentar el calcio intracelular y así ejercer un efecto inotrópico positivo, pero hoy tienen una función secundaria para tratar la disfunción sistólica y disminuir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

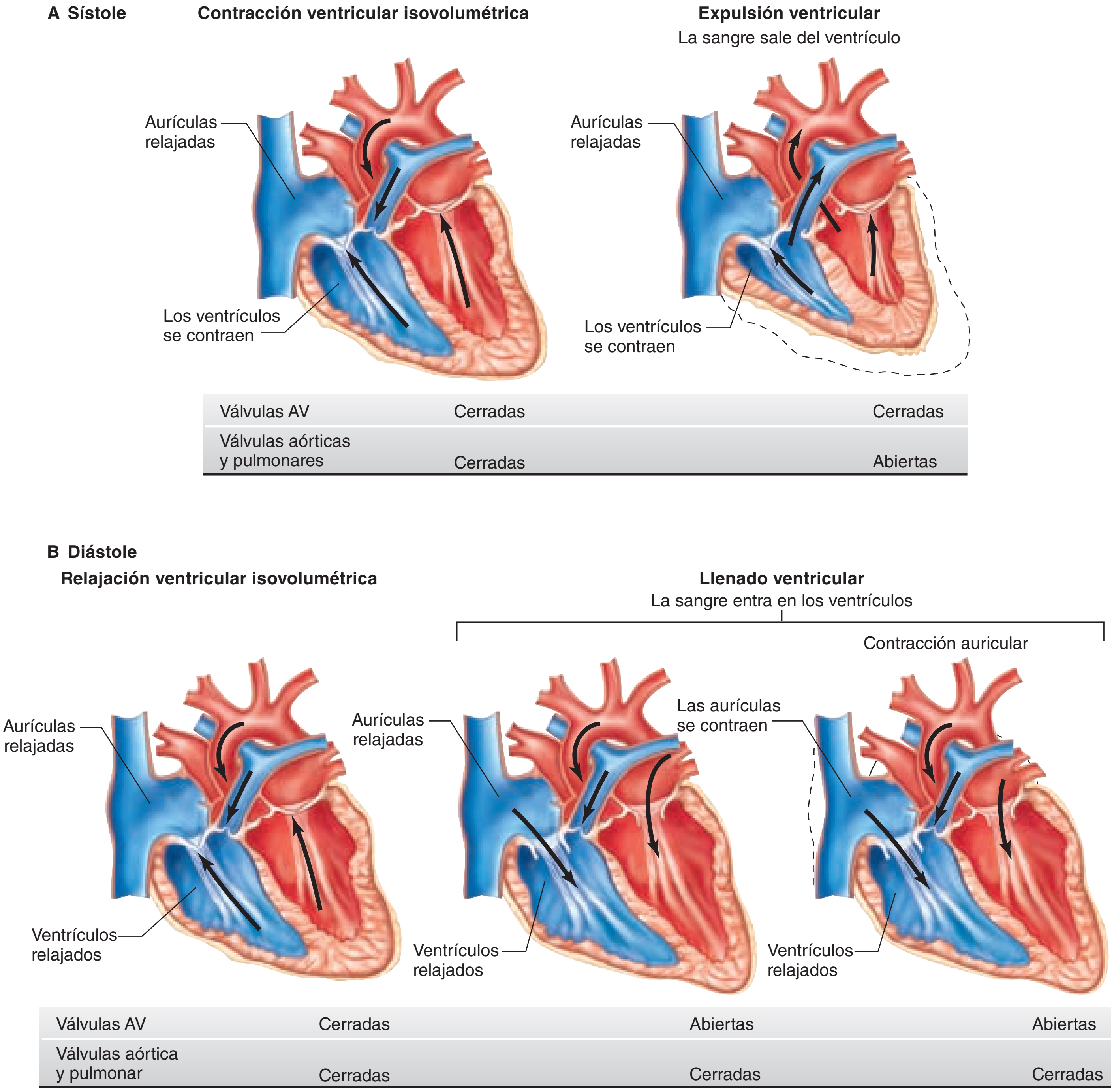
SÍSTOLE AURICULAR

La contracción de las aurículas impulsa sangre adicional hacia los ventrículos. La contracción del músculo auricular estrecha los orificios de las venas cava superior, cava inferior y pulmonares, y la inercia de la sangre que se desplaza hacia el corazón tiende a mantener la sangre en él. Sin embargo, a pesar de estas influencias inhibidoras, existe algún reflujo de sangre a las venas.

SÍSTOLE VENTRICULAR

Al principio de la sístole ventricular, las válvulas auriculoventriculares se cierran. Al principio el músculo ventricular se acorta relativamente poco, pero la presión intraventricular se eleva mucho conforme el miocardio oprime la sangre que está dentro del ventrículo (fig. 31-2). Este periodo de **contracción ventricular isovolumétrica** (**isométrica**) dura cerca de 0.05 s, hasta que la presión de los ventrículos izquierdo y derecho rebasa las presiones de la aorta (80 mmHg, 10.6 kPa) y de la arteria pulmonar (10 mmHg), con lo cual las válvulas aórtica y pulmonar se abren. Durante la contracción isovolumétrica, las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas; esto origina un incremento pequeño, pero agudo, de la presión auricular (fig. 31-3).

Cuando las válvulas aórtica y pulmonar se abren, inicia la fase de **expulsión ventricular**. Ésta es rápida al principio y se torna más lenta conforme progresa la sístole. La presión intraventricular aumenta al máximo y luego se reduce un poco antes del final de la sístole ventricular. Las presiones máximas ventriculares son 120 mmHg en el ventrículo izquierdo y 25 mmHg en el derecho. Al final de la sístole, la presión aórtica en realidad rebasa la del ventrículo izquierdo, pero por un corto periodo, el momento (*momentum*) conserva el movimiento de avance de la sangre. La contracción del músculo ventricular tira de las válvulas auriculoventriculares hacia abajo y la presión auricular desciende. La cantidad de sangre expulsada por cada ventrículo por latido en reposo es de 70 a 90 ml. El **volumen ventricular al final de la diástole** es cercano a 130 ml. Por tanto, casi 50 ml de sangre permanece en cada ventrículo al final de la sístole (**volumen ventricular al final de la sístole**) y la **fracción de expulsión**, el porcentaje del volumen ventricular al final de la diástole que se expulsa con cada latido, es cercano a 65%. La fracción de expulsión constituye un índice valioso de la función ventricular. Éste puede medirse con la inyección de eritrocitos marcados con radionúclido, luego se obtienen imágenes de la acumulación de sangre en el corazón al final de la diástole y al final de la sístole (angiografía de equilibrio con radionúclido) o por tomografía computadorizada.


A Sístole
Contracción ventricular isovolumétrica
Expulsión ventricular
La sangre sale del ventrículo
Aurículas relajadas
Los ventrículos se contraen
Aurículas relajadas
Los ventrículos se contraen
B Diástole
Relajación ventricular isovolumétrica
Llenado ventricular
La sangre entra en los ventrículos
Contracción auricular
Aurículas relajadas
Ventrículos relajados
Aurículas relajadas
Ventrículos relajados
Las aurículas se contraen
Ventrículos relajados

Válvulas AV	Cerradas	Cerradas
Válvulas aórticas y pulmonares	Cerradas	Abiertas

Válvulas AV	Cerradas	Abiertas	Abiertas
Válvulas aórtica y pulmonar	Cerradas	Cerradas	Cerradas

FIGURA 31-1 **Divisiones del ciclo cardiaco: A), sístole, y B), diástole.** Las fases del ciclo son idénticas en ambas mitades del corazón. La dirección en la que la diferencia de presión favorece el flujo se indica con la flecha. Sin embargo, nótese que el flujo en realidad no se produce si una válvula lo impide. AV, auriculoventriculares.

DIÁSTOLE TEMPRANA

Una vez que el músculo ventricular se contrae por completo, las presiones ventriculares que iban en descenso, caen con más rapidez. Éste es el periodo de **protodiástole**, el cual dura unos 0.04 s y termina cuando se rebasa el momento (*momentum*) de la sangre expulsada; entonces, se cierran las válvulas aórtica y pulmonar, lo cual origina vibraciones transitorias en la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos. Después del cierre valvular, la presión continúa en descenso rápido durante el periodo de **relajación ventricular isovolumétrica**. Esta relajación isovolumétrica termina cuando la presión ventricular desciende por debajo de la presión auricular y las válvulas auriculoventriculares se abren, lo cual permite que los ventrículos se llenen. El llenado de éstos es rápido al principio, luego se hace lento conforme se aproxima la siguiente sístole ventricular. La presión auricular continúa en aumento después del final de la sístole ventricular hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren, luego cae y se eleva despacio otra vez hasta la siguiente sístole auricular.

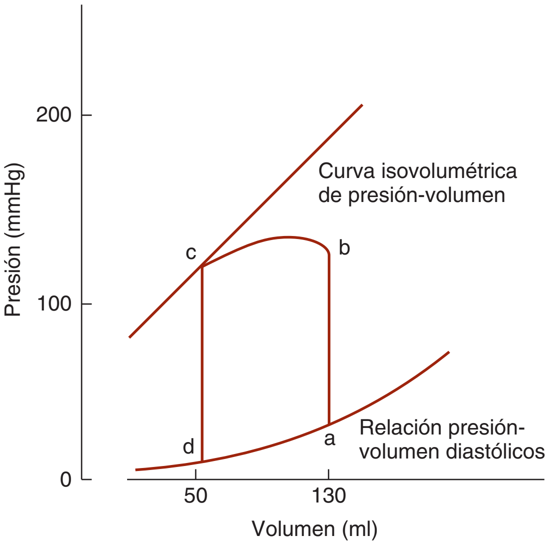


FIGURA 31-2 **Curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo. Durante la diástole, el ventrículo se llena y la presión aumenta desde d hasta a.** Luego, la presión se incrementa de manera súbita desde a hasta b en el curso de la contracción isovolumétrica, y desde b hasta c durante la expulsión ventricular. En c, las válvulas aórticas se cierran y la presión cae, durante la relajación isovolumétrica, desde c de regreso a d. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.)

PERICARDIO

El miocardio está cubierto por una capa fibrosa conocida como epicardio. A su vez este último está rodeado por el pericardio, el cual separa al corazón del resto de las vísceras torácicas. El espacio entre el epicardio y el pericardio (el **saco pericárdico**) contiene 5 a 30 ml de líquido claro que lubrica al corazón y le permite contraerse con la mínima fricción.

SINCRONIZACIÓN

Aunque los fenómenos de ambos lados del corazón son similares, son un poco asincrónicos. La sístole auricular derecha precede a la sístole auricular izquierda, y la contracción del ventrículo derecho inicia después de la del izquierdo (cap. 30). Sin embargo, como la presión arterial pulmonar es menor en comparación con la presión aórtica, la expulsión ventricular derecha comienza antes que la izquierda. Durante la espiración, las válvulas pulmonar y aórtica se cierran al mismo tiempo, pero en el curso de la inspiración, la válvula aórtica se cierra un poco antes que la pulmonar. El cierre más lento de la válvula pulmonar se debe a la impedancia baja de la vasculatura pulmonar. Cuando se mide en un lapso de minutos, los gastos de ambos ventrículos son iguales, por supuesto, pero durante el ciclo respiratorio existen diferencias transitorias en el gasto en las personas normales.

DURACIÓN DE LA SÍSTOLE Y LA DIÁSTOLE

El músculo cardiaco tiene la propiedad única de contraerse y repolarizarse más rápido cuando la frecuencia cardiaca es alta (cap. 5), y la duración de la sístole disminuye de 0.27 s en una frecuencia cardiaca de 65 hasta 0.16 s cuando la frecuencia cardiaca es de 200 latidos por minuto (cuadro 31-1). El acortamiento se debe sobre todo a la menor duración de la expulsión sistólica. Sin embargo, la duración de la sístole es mucho más constante que la diastólica; cuando aumenta la frecuencia cardiaca, la diástole se acorta en mayor medida. Por ejemplo, con una frecuencia cardiaca de 65, la diástole dura 0.62 s, pero con una frecuencia cardiaca de 200, sólo dura 0.14 s. Este hecho tiene implicaciones fisiológicas y clínicas importantes. Durante las diástoles, el miocardio descansa y el flujo coronario a las porciones subendocárdicas del ventrículo izquierdo ocurre sólo durante la diástole (cap. 34). Además, la mayor parte del llenado ventricular tiene lugar en la diástole. Con una frecuencia cardiaca cercana a 180, el llenado es adecuado, siempre que el retorno venoso sea abundante, y el gasto cardiaco por minuto aumenta con el incremento en la frecuencia. Sin embargo, cuando la frecuencia cardiaca es muy alta, el llenado se afecta a tal grado que el gasto cardiaco por minuto disminuye.

Como tiene un potencial de acción prolongado, el músculo cardiaco no puede contraerse en respuesta a un segundo estímulo hasta cerca del final de la contracción inicial (fig. 5-15). Por tanto, el músculo cardiaco no sufre tetania como el esquelético. La mayor frecuencia teórica a la que pueden contraerse los ventrículos es de 400 por minuto, pero en los adultos el nodo auriculoventricular no conduce más de 230 impulsos por minuto por su largo periodo refractario. Una frecuencia ventricular mayor de 230 por minuto se ve en la taquicardia ventricular paroxística (cap. 30).

Es difícil medir con exactitud la duración de la contracción ventricular isovolumétrica en situaciones clínicas, pero es relativamente fácil de cuantificar la duración de la **sístole electromecánica total** (**QS$_2$**), el **periodo previo a la expulsión** (**PEP**) y el **tiempo de expulsión ventricular izquierda** (**LVET**) mediante el registro del electrocardiograma, el fonocardiograma y el pulso carotídeo al mismo tiempo. La sístole electromecánica total es el periodo desde el inicio del complejo QRS hasta el cierre de las válvulas aórticas, determinado por el inicio del segundo ruido cardiaco. El tiempo de expulsión ventricular izquierda corresponde al periodo desde el principio del incremento en la presión carotídea hasta la muesca dicrótica (véase más adelante). El periodo previo a la expulsión es la diferencia entre QS$_2$ y LVET, y representa el tiempo de los fenómenos eléctricos y mecánicos que preceden a la expulsión sistólica. El índice normal PEP/LVET es de 0.35 y aumenta sin cambio en la sístole electromecánica total cuando el funcionamiento ventricular izquierdo se afecta en diversas enfermedades.

PULSO ARTERIAL

La sangre impulsada a la aorta durante la sístole no sólo mueve hacia delante la sangre en los vasos, también establece una onda de presión que viaja por las arterias. Dicha onda expande las paredes arteriales conforme se desplaza y la expansión es palpable como **pulso**. La frecuencia a la que viaja, la cual es independiente y mucho más alta en comparación con la velocidad del flujo sanguíneo, es cercana a 4 m/s en la aorta, 8 m/s en las grandes arterias y 16 m/s en las arterias pequeñas de los adultos jóvenes. Por consiguiente, el pulso se percibe en la arteria radial al nivel de la muñeca 0.1 s después del valor máximo de expulsión sistólica en la aorta (fig. 31-3). Conforme avanza la edad, las arterias se vuelven más rígidas y la onda del pulso se desplaza con mayor velocidad.

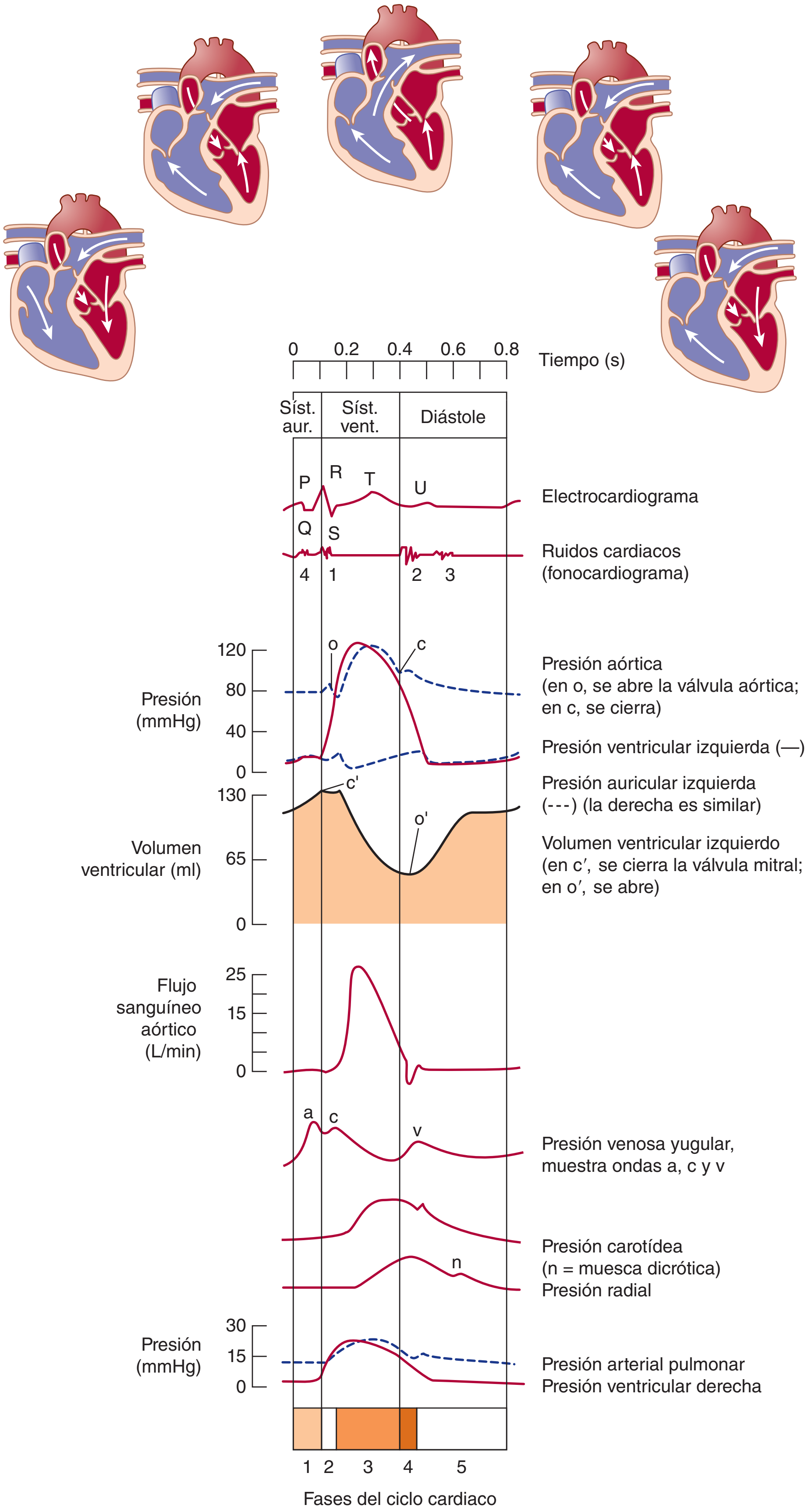


FIGURA 31-3 **Fenómenos en el ciclo cardiaco con una frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto.** Las fases del ciclo cardiaco identificadas con números en la parte inferior son las siguientes: 1, sístole auricular; 2, contracción ventricular isovolumétrica; 3, expulsión ventricular; 4, relajación ventricular isovolumétrica; 5, llenado ventricular. Nótese que en la parte tardía de la sístole, la presión aórtica en realidad excede la presión ventricular izquierda. Sin embargo, el momento (*momentum*) de la sangre conserva el flujo de salida del ventrículo por un periodo corto. Las relaciones de presión entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar son similares. Síst. aur., sístole auricular; Síst. vent., sístole ventricular.

CUADRO 31-1 Variación en la duración del potencial de acción y fenómenos relacionados con la frecuencia cardiaca[a]

	Frecuencia cardiaca 75/min	Frecuencia cardiaca 200/min	Músculo esquelético
Duración, cada ciclo cardiaco	0.80	0.30	…
Duración de la sístole	0.27	0.16	…
Duración de cada potencial de acción	0.25	0.15	0.007
Duración del periodo refractario absoluto	0.20	0.13	0.004
Duración del periodo refractario relativo	0.05	0.02	0.003
Duración de la diástole	0.53	0.14	…

[a] Todos los valores están en segundos.

Cortesía de AC Barger y GS Richardson.

La fuerza del pulso depende de la presión del mismo y tiene poca relación con la presión promedio. El pulso es débil (“filiforme”) en el estado de choque. Es fuerte cuando el volumen por latido es mayor; por ejemplo, durante el ejercicio o después de suministrar histamina. Cuando la presión del pulso es alta, las ondas de éste tal vez sean lo bastante grandes para percibirse, incluso para que el sujeto las escuche (palpitación, “golpeteo del corazón”). Si la válvula es deficiente (insuficiencia aórtica), el pulso es muy fuerte y la fuerza de expulsión sistólica quizá baste para hacer que la cabeza se mueva hacia el frente con cada latido. El pulso en la insuficiencia aórtica se conoce como **pulso colapsante**, **de Corrigan o en** “**martillo hidráulico**”.

La **muesca dicrótica**, una pequeña oscilación en la fase descendente de la onda del pulso causada por vibraciones generadas cuando la válvula aórtica se cierra (fig. 31-3), es visible si se registra la onda de presión, pero no es palpable en la muñeca. La curva de presión de la arteria pulmonar también tiene una muesca dicrótica producida por el cierre de las válvulas pulmonares.

CAMBIOS EN LA PRESIÓN AURICULAR Y EL PULSO YUGULAR

La presión auricular se eleva durante la sístole auricular y continúa en ascenso hasta la contracción ventricular isovolumétrica, momento en que las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas. Cuando la contracción del músculo ventricular tira hacia abajo las válvulas auriculoventriculares, la presión cae con rapidez y luego se incrementa conforme el flujo sanguíneo pasa a las aurículas, hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren al principio de la diástole. El regreso de dichas válvulas a su posición relajada también contribuye a este incremento de presión porque reduce la capacidad auricular. Los cambios en la presión auricular se transmiten a las grandes venas, lo cual origina tres ondas características en el registro de la presión yugular (fig. 31-3). La **onda a** se debe a la sístole auricular. Como se mencionó antes, parte de la sangre regresa a las grandes venas cuando se contraen las aurículas. Además, el flujo venoso de entrada se detiene y la elevación resultante en la presión venosa contribuye a la onda a. La **onda c** es la manifestación transmitida del aumento en la presión auricular producido por el abultamiento de la válvula tricúspide en la aurícula durante la contracción ventricular isovolumétrica. La **onda v** refleja la elevación de la presión auricular antes de abrirse la válvula tricúspide durante la diástole. Las ondas del pulso yugular se hallan superpuestas en las fluctuaciones respiratorias de la presión venosa. Esta última cae durante la inspiración como resultado del aumento en la presión intratorácica negativa y se eleva de nuevo durante la espiración.

RUIDOS CARDIACOS

En situaciones normales, se escuchan dos ruidos con el estetoscopio durante cada ciclo cardiaco. El primero es un “lub” bajo, un poco prolongado (**primer ruido**), generado por las vibraciones producidas por el cierre súbito de las válvulas auriculoventriculares al principio de la sístole ventricular (fig. 31-3). El segundo es un “dup” más corto y agudo (**segundo ruido**), originado por las vibraciones relacionadas con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar justo después del final de la sístole ventricular. En muchas personas normales, se escucha un **tercer ruido** suave y grave, a casi un tercio de la diástole. Éste coincide con el periodo de llenado ventricular rápido y quizá se deba a las vibraciones producidas por la entrada apresurada de sangre. A veces se escucha un **cuarto ruido** justo antes del primero, cuando la presión auricular es más alta o si el ventrículo está rígido, como en la hipertrofia ventricular. Tal ruido se debe al llenado ventricular y rara vez se oye en adultos normales.

El primer ruido tiene una duración cercana a 0.15 s y su frecuencia es de 25 a 45 Hz. Es suave cuando la frecuencia cardiaca es baja, ya que los ventrículos están bien llenos de sangre y las valvas de las válvulas auriculoventriculares flotan para aproximarse antes de la sístole. El segundo ruido dura 0.12 s, con frecuencia de 50 Hz. Es intenso y agudo si se eleva la presión diastólica en la aorta o en la arteria pulmonar, lo cual hace que las válvulas respectivas cierren con fuerza al final de la sístole. El intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y la pulmonar durante la inspiración a menudo es lo bastante largo para que el segundo ruido se duplique (separación fisiológica del segundo ruido). La separación también surge en varias enfermedades; cuando ésta existe, el tercer ruido dura 0.1 s.

SOPLOS

Los **soplos**, o “**murmullos**”, son ruidos anómalos que se escuchan en varias partes del sistema vascular. Los dos términos se usan de manera indistinta, pero “soplo” se utiliza más para referirse a un sonido escuchado sobre el corazón más que en los vasos sanguíneos. Como se trata con detalle en el capítulo 32, el flujo sanguíneo es laminar, no turbulento y silencioso hasta cierta velocidad crítica; más allá de esa velocidad y después del paso por una obstrucción, el flujo sanguíneo es turbulento y genera sonidos. El flujo sanguíneo se acelera cuando una arteria o válvula cardiaca se estrechan.

Los ejemplos de ruidos vasculares fuera del corazón son el soplo que se oye sobre un bocio grande muy vascularizado, el que se escucha sobre una arteria carótida cuando su luz se estrecha y distorsiona por ateroesclerosis y los soplos detectados sobre una dilatación aneurismática en alguna arteria grande, una fístula arteriovenosa (A-V) o el conducto arterioso persistente.

La principal (pero no la única) causa de soplos cardiacos es la enfermedad de las válvulas cardiacas. Cuando el orificio de una válvula se estrecha (**estenosis**), el flujo sanguíneo a través de ésta se acelera y se torna turbulento. Cuando una válvula tiene insuficiencia, el flujo sanguíneo a través de ella regurgita (**insuficiencia**) de nuevo por un orificio estrecho que acelera el flujo. El momento (sistólico o diastólico) de un soplo en una válvula particular (cuadro 31-2) puede predecirse con base en el conocimiento de los fenómenos mecánicos del ciclo cardiaco. Los soplos causados por enfermedad de una válvula particular casi siempre pueden escucharse mejor cuando el estetoscopio se coloca justo sobre la válvula. También hay otros aspectos de la duración, carácter, acentuación y transmisión del sonido, los cuales ayudan a localizar su origen en una válvula u otra. Uno de los soplos más intensos es el generado cuando la sangre refluye en la diástole a través de un orificio en la cúspide de la válvula aórtica. La mayoría de los soplos puede oírse sólo con la ayuda del estetoscopio, pero este soplo diastólico agudo y de carácter musical a veces es audible sin ayuda a un metro del paciente.

En sujetos con malformaciones congénitas en el tabique interventricular, el flujo del ventrículo izquierdo al derecho causa un soplo sistólico. Es posible escuchar soplos suaves en personas con defectos en el tabique interauricular, aunque no constituyen un hallazgo constante.

Los soplos sistólicos suaves son frecuentes en pacientes, sobre todo niños, sin enfermedad cardiaca. Asimismo se escuchan soplos sistólicos en individuos anémicos por la baja viscosidad de la sangre y el flujo rápido que esto produce (cap. 32).

ECOCARDIOGRAFÍA

El movimiento de la pared y otros aspectos de la función cardiaca pueden valorarse con la técnica incruenta de la **ecocardiografía**. Se emiten pulsos de ondas ultrasónicos con un transductor que también funciona como receptor para detectar las ondas reflejadas desde varias partes del corazón. Se generan reflejos siempre que cambia la impedancia acústica, y el registro de los ecos graficados contra el tiempo en un osciloscopio produce un registro de los movimientos de la pared ventricular, el tabique y las válvulas durante el ciclo cardiaco. Cuando se combina con técnicas Doppler, la ecocardiografía puede usarse para medir la velocidad y el volumen del flujo a través de las válvulas. Este recurso tiene utilidad clínica considerable, sobre todo en la valoración y la planeación de tratamiento de pacientes con lesiones valvulares.

GASTO CARDIACO

MÉTODOS DE MEDICIÓN

En animales de experimentación, el gasto cardiaco puede cuantificarse con un medidor electromagnético de flujo instalado en la aorta ascendente. Dos métodos para medir el gasto aplicables en seres humanos, además del Doppler combinado con ecocardiografía, son el **método directo de Fick** y el **método por dilución de indicador**.

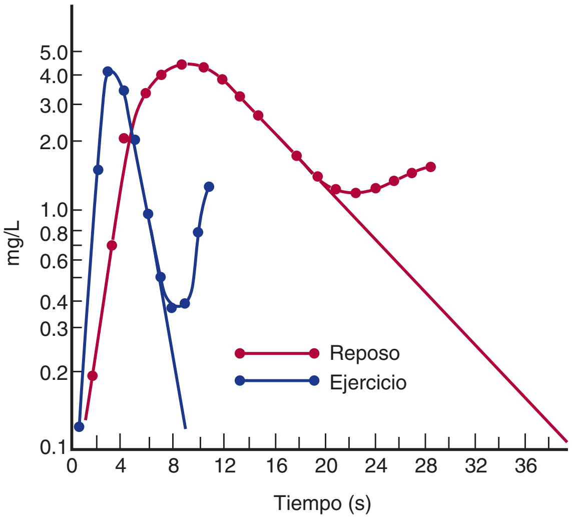
El **principio de Fick** señala que la cantidad de una sustancia captada por un órgano (o por el cuerpo completo) por unidad de tiempo es igual a la concentración arterial de la sustancia menos la concentración venosa (**diferencia arteriovenosa**) multiplicada por el flujo sanguíneo. Por supuesto, este principio puede usarse sólo en situaciones donde la sangre arterial es la única fuente de sustancia captada. El principio es eficaz en la valoración del gasto cardiaco mediante la medición de oxígeno consumido por el cuerpo en un periodo determinado, con división ulterior de este valor por la diferencia arteriovenosa en los pulmones. Como la sangre arterial sistémica tiene el mismo contenido de oxígeno en todas las partes del cuerpo, el contenido arterial de este gas puede cuantificarse en una muestra obtenida en cualquier arteria conveniente. La muestra de sangre venosa de la arteria pulmonar se consigue con un catéter cardiaco. Hoy es frecuente insertar un catéter largo a través de una vena en el antebrazo para guiar la punta hasta el corazón con la ayuda del fluoroscopio. Por lo general, el procedimiento es benigno. Es posible insertar catéteres por la aurícula y el ventrículo derechos hacia las ramas pequeñas de la arteria pulmonar. A continuación se presenta un ejemplo del cálculo del gasto cardiaco con un conjunto típico de valores.

CUADRO 31-2 Soplos cardiacos

Válvula	Anomalía	Momento del soplo
Aórtica o pulmonar	Estenosis	Sistólico
	Insuficiencia	Diastólico
Mitral o tricúspide	Estenosis	Diastólico
	Insuficiencia	Sistólico

$$\begin{aligned}\text{Gasto del ventrículo izquierdo} &= \frac{\text{Consumo de O}_2\text{ (ml/min)}}{[A_{O_2}] - [V_{O_2}]}\\ &= \frac{250\text{ ml/min}}{\begin{array}{c}190\text{ ml/L sangre arterial} -\\ 140\text{ ml/L sangre venosa}\\ \text{de arteria pulmonar}\end{array}}\\ &= \frac{250\text{ ml/min}}{50\text{ ml/L}}\\ &= 5\text{ L/min}\end{aligned}$$

En la técnica por dilución de marcador, una cantidad conocida de alguna sustancia, como un pigmento o, más a menudo, un isótopo radiactivo, se inyecta en una vena del brazo y se mide la concentración del indicador en muestras seriadas de sangre arterial. El gasto cardiaco es igual a la cantidad de indicador inyectada dividida por su concentración promedio en sangre arterial después de un solo paso por el corazón (fig. 31-4). Por supuesto que el indicador debe ser una sustancia que permanezca en la corriente sanguínea durante la prueba y no sea dañina ni tenga efectos hemodinámicos. En la práctica el logaritmo de la concentración del indicador en las muestras arteriales seriadas, se grafica contra el tiempo conforme la concentración aumenta, disminuye y luego se eleva de nuevo, cuando el indicador se recicla. El decremento inicial en la concentración, lineal en una gráfica semilogarítmica, se extrapola al eje de las abscisas, lo cual proporciona el tiempo para el primer paso del indicador por la circulación. Se calcula el gasto cardiaco para ese periodo (fig. 31-4) y luego se convierte en el gasto por minuto.



$$F = \frac{E}{\int_{o}^{\alpha} C\,dt}$$

F = flujo
E = cantidad de indicador inyectada
C = concentración instantánea del indicador en la sangre arterial

En el ejemplo en **reposo**,

$$\text{Flujo en 39 s (tiempo hasta el primer paso)} = \frac{\text{Inyección de 5 mg}}{\text{1.6 mg/L}}$$

(concentración promedio)

Flujo = 3.1 L en 39 s

$$\text{Flujo (gasto cardiaco)/min} = 3.1 \times \frac{60}{39} = 4.7\ \text{L}$$

Para el ejemplo con **ejercicio**,

$$\text{Flujo en 9 s} = \frac{5\ \text{mg}}{1.51\ \text{mg/L}} = 3.3\ \text{L}$$

$$\text{Flujo/min} = 3.3 \times \frac{60}{9} = 22.0\ \text{L}$$

FIGURA 31-4 Valoración del gasto cardiaco por dilución de indicador (tinte).

Una técnica por dilución de indicador usual es la **termodilución**, en la cual el indicador usado es solución salina fría. Esta última se inyecta en la aurícula derecha a través de uno de los conductos de un catéter de doble luz y se registra el cambio de temperatura en la sangre en la arteria pulmonar, con una resistencia térmica en el otro lado del catéter más largo. El cambio en la temperatura es inversamente proporcional a la cantidad de sangre que fluye por la arteria pulmonar; o sea, a la magnitud en la que la solución salina se diluye en la sangre. Esta técnica tiene dos ventajas importantes: la solución salina es innocua del todo y el frío se disipa en los tejidos; por ello, la recirculación no es un problema, lo cual facilita llevar a cabo mediciones repetidas.

GASTO CARDIACO EN VARIAS SITUACIONES

La cantidad de sangre bombeada desde el corazón en cada latido, el **volumen por latido**, es cercana a 70 ml por cada ventrículo, en un varón de tamaño promedio, en reposo y en posición supina. El gasto del corazón por unidad de tiempo es el **gasto cardiaco**. En un varón en reposo en posición supina, promedia 5.0 L/min (70 ml por 72 latidos por minuto). Existe una relación entre el gasto cardiaco en reposo y la superficie corporal. El gasto por minuto por metro cuadrado de superficie corporal (**índice cardiaco**) promedia 3.2 L. En el cuadro 31-3, se resumen los efectos de varias situaciones en el gasto cardiaco.

FACTORES QUE CONTROLAN EL GASTO CARDIACO

Es predecible que los cambios en el gasto cardiaco que son necesarios según las condiciones fisiológicas, puedan producirse con modificaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen por latido o ambos (fig. 31-5). La frecuencia cardiaca está controlada sobre todo por los nervios autonómicos, la estimulación simpática aumenta la frecuencia y la parasimpática la disminuye (cap. 30). El volumen por latido también se determina en parte por señales nerviosas; los estímulos simpáticos hacen que las fibras musculares miocárdicas se contraigan con más fuerza en cualquier longitud y los estímulos parasimpáticos tienen el efecto contrario. Cuando la fuerza de la contracción aumenta sin incremento de la longitud de la fibra, se expulsa más de la sangre que normalmente permanece en los ventrículos; o sea, aumenta la fracción de expulsión. La acción aceleradora cardiaca de las catecolaminas liberadas por estimulación simpática se conoce como su **acción cronotrópica**, mientras su efecto en la fuerza de la contracción cardiaca corresponde a su **acción inotrópica**.

CUADRO 31-3 Efecto de diversas situaciones en el gasto cardiaco

	Situación o factor[a]
Sin cambio	Sueño
	Cambios moderados en la temperatura ambiental
Aumento	Ansiedad y excitación (50-100%)
	Alimentación (30%)
	Ejercicio (hasta 700%)
	Temperatura ambiental elevada
	Embarazo
	Adrenalina
Descenso	Sentarse o ponerse de pie desde el decúbito (20-30%)
	Arritmias rápidas
	Enfermedad cardiaca

[a] Los porcentajes aproximados se muestran entre paréntesis.

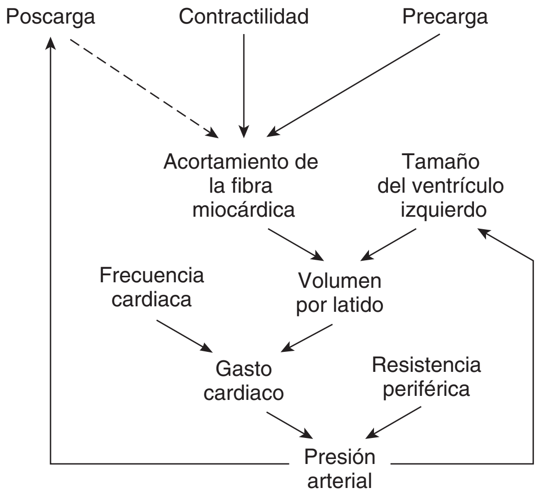


FIGURA 31-5 Interacciones entre los componentes que regulan el gasto cardiaco y la presión arterial. Las flechas continuas indican aumentos; las flechas discontinuas, descenso.

La fuerza de contracción de los músculos cardiacos depende de su precarga y poscarga. Estos factores se ilustran en la figura 31-6, en la cual una cinta muscular se estira mediante un peso (**precarga**) que descansa en una plataforma. La fase inicial de la contracción es isométrica; el componente elástico en una serie con el elemento contráctil se estira y la tensión aumenta hasta que es suficiente para levantar el peso. La tensión a la cual el peso se eleva es la **poscarga**. Entonces, el músculo se contrae de manera isotónica, sin desarrollar tensión adicional. *In vivo*, la precarga es el grado de estiramiento del miocardio antes de contraerse y la poscarga es la resistencia contra la cual se expulsa la sangre.

RELACIÓN DE LA TENSIÓN CON LA LONGITUD DEL MÚSCULO CARDIACO

La relación longitud-tensión en el músculo cardiaco (fig. 5-17) es similar a la del músculo esquelético (fig. 5-11); conforme se estira el músculo, la tensión desarrollada aumenta hasta un máximo y luego disminuye conforme el estiramiento se torna más extremo. Starling señaló esto cuando declaró que la "energía de contracción es proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular cardiaca" (**ley de Starling** o la **ley de Frank-Starling**). Para el corazón, la longitud de las fibras musculares (o sea, la magnitud de la precarga) es proporcional al volumen al final de la diástole. La relación entre el volumen por latido ventricular y el volumen al final de la diástole se denomina curva de Frank-Starling.

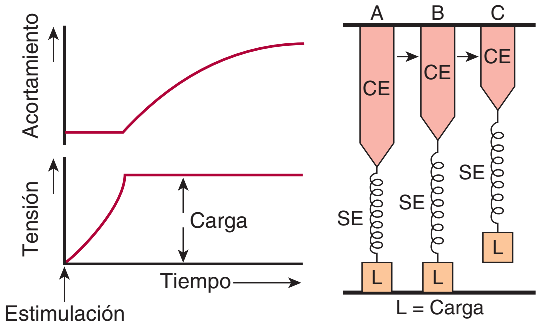


FIGURA 31-6 Modelo de contracción de los músculos sujetos a poscarga. A: Reposo. **B:** Contracción parcial del elemento contráctil del músculo (CE) con estiramiento de una serie de elementos elásticos (SE), pero sin acortamiento. **C**: Contracción completa, con acortamiento. (Con autorización de Sonnenblick EH en: *The Myocardial Cell: Structure, Function and Modification*. Briller SA, Conn HL [eds.]. University Pennsylvania Press, 1966.)

La regulación del gasto cardiaco como resultado de los cambios en la longitud de las fibras miocárdicas a veces se llama **regulación heterométrica**, mientras que la regulación con cambios en la contractilidad, independiente de la longitud, a veces se denomina **regulación homométrica**.

FACTORES QUE AFECTAN EL VOLUMEN AL FINAL DE LA DIÁSTOLE

Las alteraciones en la función sistólica y diastólica tienen efectos diferentes en el corazón. Cuando se reducen las contracciones sistólicas, hay una disminución primaria en el volumen por latido. La función diastólica también afecta a este último, pero de manera distinta.

Un aumento en la presión intrapericárdica limita la magnitud a la cual el ventrículo puede llenarse (p. ej., como resultado de infección o presión por un tumor), al igual que un descenso en la distensibilidad ventricular; o sea, un incremento en la rigidez ventricular causado por infarto de miocardio, alguna enfermedad infiltrativa u otras alteraciones. Las contracciones auriculares ayudan al llenado ventricular. Los factores que afectan la cantidad de sangre de retorno al corazón también influyen en el grado de llenado ventricular durante la diástole. Un aumento en el volumen sanguíneo total eleva el retorno venoso (recuadro clínico 31-2). La constricción venosa reduce el tamaño de los reservorios venosos, lo cual disminuye el estancamiento venoso e incrementa el retorno venoso. Un aumento en la presión intratorácica negativa normal eleva el gradiente de presión con el cual fluye la sangre al corazón, mientras un descenso impide el retorno venoso. El ponerse de pie disminuye el retorno venoso, y la actividad muscular lo aumenta por la acción de bombeo del músculo esquelético.

En la figura 31-7, se resumen los efectos de la disfunción sistólica y diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo.

CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

La contractilidad del miocardio ejerce una influencia mayor en el volumen por latido. Cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón, la curva completa de longitud-tensión se desvía hacia arriba y a la izquierda (fig. 31-8). El efecto inotrópico positivo de la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas se incrementa con la noradrenalina circulante, y la adrenalina tiene un efecto similar. Por el contrario, la estimulación vagal genera un efecto inotrópico negativo en el músculo auricular y (en menor medida) en el ventricular.

Asimismo, los cambios en la frecuencia y el ritmo cardiacos afectan la contractilidad cardiaca (conocida como relación fuerza-frecuencia, fig. 31-8). Las extrasístoles ventriculares acondicionan al miocardio de tal manera que la siguiente contracción

RECUADRO CLÍNICO 31-2

Choque

El choque circulatorio comprende un conjunto de entidades patológicas que comparten algunas características, pero el rasgo común a todos los trastornos es la perfusión hística inadecuada con una insuficiencia absoluta o relativa de gasto cardiaco. Tal vez el gasto cardiaco sea insuficiente porque la cantidad de líquido en el sistema vascular no alcanza a llenarlo (**choque hipovolémico**). Otra posibilidad es que la insuficiencia sea relativa porque el tamaño del sistema vascular aumente por vasodilatación, aunque el volumen sanguíneo sea normal (**choque por distribución, vascular** o **choque por resistencia baja**). Asimismo, quizás el choque se deba a la disfunción del corazón como bomba a causa de anomalías miocárdicas (**choque cardiógeno**) o porque el gasto cardiaco es inadecuado debido a una obstrucción al flujo sanguíneo en los pulmones o el corazón (**choque obstructivo**).

El choque hipovolémico se conoce como "choque frío"; éste se caracteriza por hipotensión, pulso filiforme; piel pálida y pegajosa; sed intensa; respiración rápida, e inquietud o apatía. Sin embargo, ninguno de estos datos está siempre presente. El choque hipovolémico a menudo se divide en categorías según la causa. De estas variedades, es útil considerar con cierto detalle los efectos de la hemorragia por las múltiples reacciones compensadoras que se activan para defender el volumen de líquido extracelular (ECF). Por tanto, el descenso del volumen sanguíneo causado por hemorragia disminuye el retorno venoso y hace reducirse de manera súbita el gasto cardiaco. La frecuencia cardiaca aumenta y, cuando la hemorragia es grave, siempre disminuye la presión sanguínea. En caso de hemorragia moderada (5 a 15 ml/kg de peso corporal), la presión del pulso se reduce, pero tal vez la presión arterial media sea normal. Los cambios en la presión sanguínea varían de una persona a otra, incluso cuando se pierda justo la misma cantidad de sangre. La piel está fría y pálida, quizás haya un tinte grisáceo por la estasis en los capilares y un pequeño grado de cianosis. La hipoperfusión de los tejidos causa aumento de la glucólisis anaerobia, con generación de grandes cantidades de ácido láctico. En los casos graves, la concentración sanguínea de lactato se eleva de un nivel normal de 1 mmol/L hasta 9 mmol/L o más. La **acidosis láctica** resultante deprime al miocardio, disminuye la capacidad de respuesta vascular periférica a las catecolaminas y puede ser lo bastante grave para originar coma. Cuando el volumen sanguíneo y el retorno venoso disminuyen, también baja la estimulación de los barorreceptores arteriales, lo cual aumenta la estimulación simpática. Aunque no haya caída de la presión arterial media, el descenso en la presión del pulso reduce la frecuencia de descarga de los barorreceptores arteriales, y se producen taquicardia y vasoconstricción reflejas.

Con la pérdida sanguínea más grave, la taquicardia cambia a bradicardia; esto ocurre cuando el choque todavía es reversible. Si la hemorragia es aún mayor, la frecuencia cardiaca se eleva de nuevo. Se supone que la bradicardia se debe al desenmascaramiento de un reflejo depresor mediado por mecanismos vagales y la respuesta podría evolucionar como un mecanismo para detener la pérdida adicional de sangre. La vasoconstricción es generalizada y no afecta sólo los vasos del cerebro y el corazón. La vasoconstricción refleja diseminada ayuda a conservar la presión de llenado del corazón. En los riñones, se constriñen tanto las arteriolas aferentes como las eferentes, pero los vasos eferentes lo hacen en mayor grado. La velocidad de filtración glomerular disminuye, pero el flujo plasmático renal se reduce en mayor medida; por ello, la fracción de filtración aumenta. La retención de sodio es marcada y los productos metabólicos de nitrógeno se retienen en la sangre (**hiperazoemia** o **uremia**). Si la hipotensión es prolongada, el daño tubular renal puede ser grave (**insuficiencia renal aguda**). Después de una hemorragia moderada, el volumen plasmático circulante se restaura en 12 a 72 h. La albúmina ya formada también llega rápidamente desde las reservas extravasculares, pero la mayoría de los tejidos que se movilizan carecen de proteínas. Después de la entrada inicial de la albúmina ya formada, el resto de las pérdidas de proteína plasmática se restituyen en un lapso de tres a cuatro días, tal vez por síntesis hepática. La eritropoyetina aparece en la circulación y la cifra de reticulocitos aumenta, la cual alcanza su valor máximo en 10 días. La masa de eritrocitos se normaliza en cuatro a ocho semanas.

El tratamiento del choque se enfoca en corregir la causa y ayudar a los mecanismos compensadores a restaurar la perfusión adecuada de los tejidos. Si la causa primaria del choque es la pérdida sanguínea, el tratamiento debe incluir transfusión temprana y rápida de cantidades adecuadas de sangre entera compatible. En el choque debido a quemaduras y otros trastornos en los que hay hemoconcentración, el plasma es el tratamiento de elección para restaurar la anomalía fundamental: la pérdida de plasma. La albúmina sérica humana concentrada y otras soluciones hipertónicas expanden el volumen sanguíneo por extracción de líquido desde los espacios intersticiales. Son valiosas en el tratamiento de urgencia, pero tienen la desventaja de deshidratar más los tejidos de un paciente que ya está deshidratado.

exitosa es más fuerte en comparación con la contracción normal precedente. Esta **potenciación posterior a la extrasístole** es independiente del llenado ventricular, ya que ocurre en músculo cardiaco aislado y se debe a la mayor disponibilidad de calcio intracelular. Quizás aparezca una elevación terapéutica sostenida de la contractilidad si se aplican estímulos eléctricos por pares al corazón, de tal modo que el segundo estímulo se aplique poco después del periodo refractario del primero. También se demostró que la contractilidad miocárdica aumenta conforme se eleva la frecuencia cardiaca, aunque este efecto es relativamente pequeño.

Las catecolaminas ejercen su efecto inotrópico mediante una acción en los receptores adrenérgicos β_1 cardiacos y proteínas G, con la activación resultante de la adenilil ciclasa y el aumento

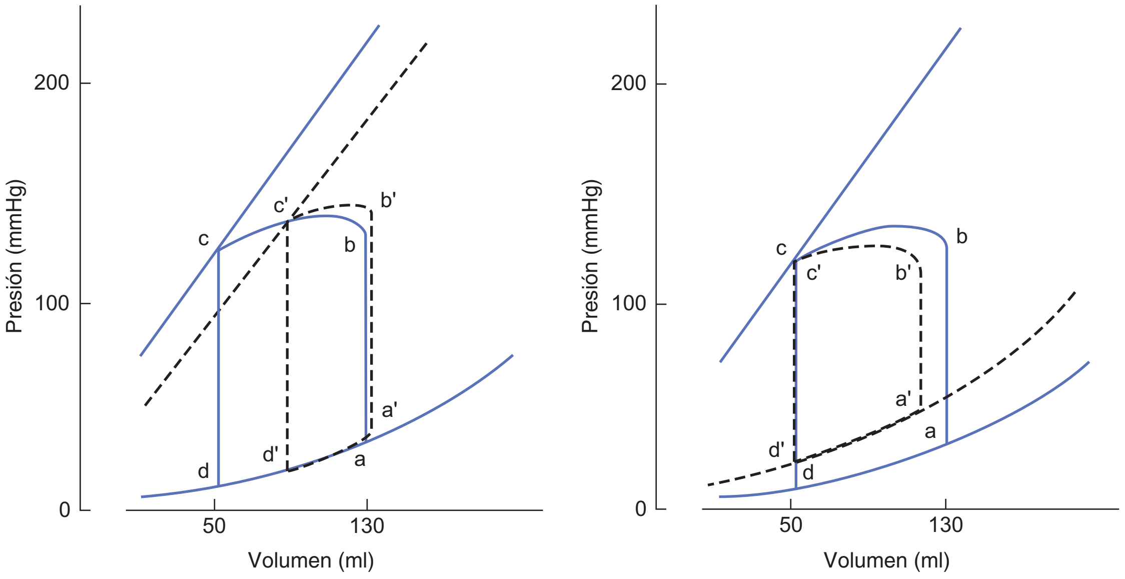


FIGURA 31-7 **Efecto de las disfunciones sistólica y diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo. Izquierda:** la disfunción sistólica desplaza la curva de presión isovolumétrica-volumen (fig. 31-2) a la derecha, lo cual reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. **Derecha:** la disfunción diastólica aumenta el volumen al final de la diástole y desplaza la relación presión diastólica-volumen hacia arriba y a la izquierda. Esto reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.)

del 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. Es predecible que las xantinas, como la cafeína y la teofilina que inhiben la desintegración de cAMP, tengan un efecto inotrópico positivo. Por otro lado, el efecto inotrópico positivo de la digital y los fármacos relacionados (fig. 31-8) se debe a su actividad inhibidora en la Na^+-K^+ ATPasa en el miocardio (cap. 5). La hipercapnia, la hipoxia, la acidosis y los medicamentos, como la quinidina, procainamida y barbitúricos, deprimen la contractilidad miocárdica, la cual disminuye en la insuficiencia cardiaca (depresión intrínseca). Las causas de esta depresión no se comprenden del todo, pero tal vez exprese la regulación en descenso de los receptores adrenérgicos β y las vías de señalización relacionadas, así como la liberación alterada de calcio del retículo sarcoplásmico. En la insuficiencia cardiaca aguda, como la relacionada con sepsis, esta respuesta podría considerarse una adaptación apropiada a una situación en la cual el suministro energético al corazón está limitado; esto reduce el gasto de energía y evita la muerte celular.

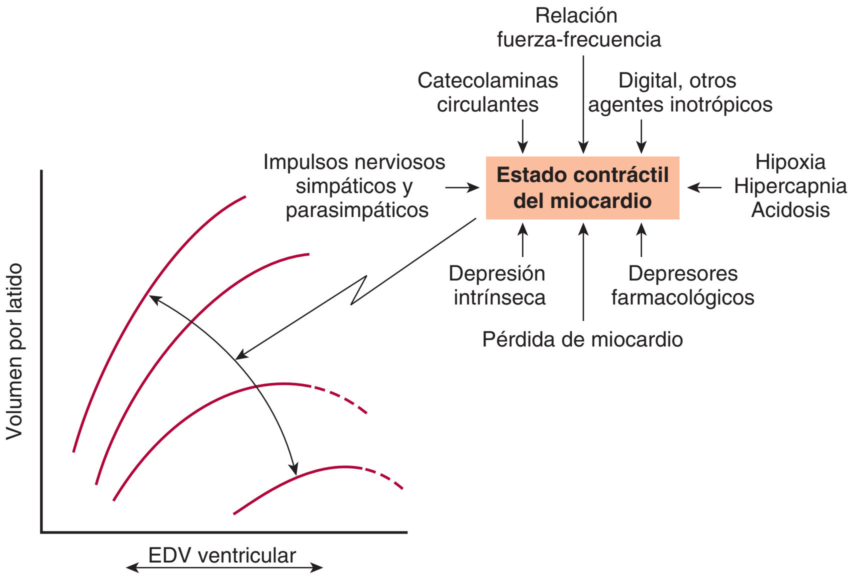

Relación
fuerza-frecuencia
Catecolaminas
circulantes
Digital, otros
agentes inotrópicos
Impulsos nerviosos
simpáticos y
parasimpáticos
Estado contráctil
del miocardio
Hipoxia
Hipercapnia
Acidosis
Depresión
intrínseca
Depresores
farmacológicos
Pérdida de miocardio
Volumen por latido
EDV ventricular

FIGURA 31-8 **Efecto de la contractilidad miocárdica en la curva de Frank-Starling.** La curva se desvía hacia abajo y a la derecha conforme disminuye la contractilidad. Los principales factores que influyen en la contractilidad se resumen a la derecha. Las líneas discontinuas indican porciones de las curvas de función ventricular en las cuales se rebasó la contractilidad máxima; o sea, identifican puntos en el "extremo descendente" de la curva de Frank-Starling. EDV, volumen al final de la diástole. (Con autorización de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med 1967;277:794. Cortesía de Little, Brown.)

RECUADRO CLÍNICO 31-3

Cambios circulatorios durante el ejercicio

El flujo sanguíneo en el músculo esquelético en reposo es bajo (2 a 4 ml/min por cada 100 g). Cuando el músculo se contrae, comprime los vasos dentro de él si desarrolla más de 10% de su tensión máxima; cuando genera más de 70% de su tensión máxima, el flujo sanguíneo se detiene por completo. Sin embargo, entre las contracciones, el flujo aumenta tanto que el flujo sanguíneo por unidad de tiempo en un músculo que se contrae de manera rítmica aumenta hasta 30 veces. Los mecanismos locales que preservan la corriente sanguínea alta en el músculo que se ejercita, incluyen caída de la P_{O_2} hística; aumento de la P_{CO_2} de los tejidos y acumulación de potasio y otros metabolitos vasodilatadores. La temperatura se eleva en el músculo activo y esto dilata aún más los vasos. La dilatación de las arteriolas y los esfínteres precapilares aumenta de 10 a 100 veces el número de capilares abiertos. Por tanto, la distancia promedio entre la sangre y las células activas (y la distancia para difundir el oxígeno y los productos metabólicos) disminuye mucho. La dilatación incrementa el área transversa del lecho vascular, por lo cual la velocidad del flujo disminuye.

La respuesta vascular sistémica al ejercicio que aporta el flujo sanguíneo adicional al músculo que se contrae, depende de que las contracciones musculares sean principalmente isométricas o isotónicas para la realización del trabajo externo. Con el inicio de la contracción muscular isométrica, la frecuencia cardiaca se eleva, tal vez como resultado de estímulos psíquicos que actúan sobre el bulbo raquídeo. El aumento se debe sobre todo al descenso del tono vagal, aunque el incremento en la descarga de los nervios simpáticos tiene alguna participación. Unos cuantos segundos después del inicio de una contracción muscular isométrica, la presión sistólica y la diastólica se incrementan de forma aguda. El volumen por latido cambia relativamente poco y el flujo sanguíneo hacia el músculo que se contrae de manera constante, se reduce a causa de la compresión de sus vasos sanguíneos. La respuesta al ejercicio que implica contracción muscular isotónica es similar en cuanto al aumento rápido de la frecuencia cardiaca, pero distinta en cuanto a la existencia de un incremento marcado del volumen por latido. Además, hay una caída neta en la resistencia periférica total por la vasodilatación en los músculos que se ejercitan. Por consiguiente, la presión sanguínea sistólica sólo tiene un aumento moderado, mientras la diastólica casi siempre permanece sin cambios o disminuye.

La diferencia en la respuesta al ejercicio isométrico e isotónico se explica en parte porque los músculos activos se contraen de manera tónica durante el ejercicio isométrico y, por consiguiente, incrementan la resistencia periférica total. El gasto cardiaco aumenta durante el ejercicio isotónico a valores que pueden rebasar 35 L/min, cantidad que es proporcional al incremento en el consumo de oxígeno. La frecuencia cardiaca máxima alcanzada con el ejercicio disminuye con la edad. En niños, ésta se eleva a 200 latidos por minuto o más; en adultos, rara vez excede 195 latidos por minuto y en personas de edad avanzada el incremento es aún menor. Tanto en reposo como en cualquier nivel de ejercicio, los atletas entrenados tienen mayor volumen por latido y menor frecuencia cardiaca en comparación con los sujetos sin entrenamiento, y tienden a tener corazones más grandes. El entrenamiento aumenta el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$) que puede producirse con el ejercicio en un individuo. El promedio de dicho consumo es de 38 ml/kg/min en varones activos saludables, y cercano a 29 ml/kg/min en mujeres sanas activas. Es más bajo en personas sedentarias. El consumo máximo de oxígeno es el producto del gasto cardiaco máximo y la extracción máxima de oxígeno en los tejidos, y ambos aumentan con el entrenamiento.

Con el ejercicio también se incrementa mucho el retorno venoso, aunque su elevación no es la principal causa del aumento en el gasto cardiaco. El retorno venoso aumenta por la actividad de las bombas muscular y torácica; por la movilización de sangre de las vísceras; por incremento de la presión transmitida a través de las arteriolas dilatadas a las venas, y por constricción venosa mediada por estimulación noradrenérgica, la cual disminuye el volumen sanguíneo en las venas. La sangre movilizada del área esplácnica y otros reservorios puede aumentar la cantidad de sangre en la porción arterial de la circulación hasta 30% durante el ejercicio intenso. Después del ejercicio, la presión sanguínea puede caer de manera transitoria a cifras inferiores a la normal, tal vez porque los metabolitos acumulados mantienen los vasos musculares dilatados por un periodo breve. Sin embargo, la presión sanguínea regresa pronto al nivel previo al ejercicio. La frecuencia cardiaca se normaliza con más lentitud.

CONTROL INTEGRADO DEL GASTO CARDIACO

Los mecanismos listados antes operan de manera integrada para mantener el gasto cardiaco. Por ejemplo, durante el ejercicio muscular, aumenta la descarga simpática, y debido a esto se incrementan la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca. La elevación de la frecuencia cardiaca es muy notoria en personas normales y sólo hay un aumento moderado en el latido por minuto (cuadro 31-4 y recuadro clínico 31-3). Sin embargo, los pacientes con corazón trasplantado pueden elevar su gasto cardiaco durante el ejercicio en ausencia de inervación cardiaca, mediante la operación del mecanismo de Frank-Starling (fig. 31-9). Las catecolaminas circulantes también contribuyen. Si el retorno venoso se incrementa y no hay cambio en el tono simpático, la presión venosa se eleva, el llenado diastólico es mayor, la presión ventricular al final de la diástole aumenta y el miocardio se contrae con más fuerza. Durante el ejercicio muscular, el retorno venoso se eleva por la acción de bombeo de los músculos y el aumento en la respiración (cap. 33). Además, por la vasodilatación de los músculos que se contraen, disminuye la resistencia periférica y, por consiguiente, también la poscarga. El resultado final en ambos corazones, el normal y el implantado, es un aumento rápido y marcado en el gasto cardiaco.

CUADRO 31-4 **Cambios en la función cardiaca con el ejercicio. Nótese que el volumen por latido se *nivela*, luego cae un poco (a causa del acortamiento de la diástole) cuando la frecuencia cardiaca se eleva a cifras altas**

Trabajo (kg-m/min)	Uso de O_2 (ml(min)	Frecuencia del pulso (por min)	Gasto cardiaco (L/min)	Volumen por latido (ml)	Diferencia A-V de O_2 (ml/dl)
Rest	267	64	6.4	100	4.3
288	910	104	13.1	126	7.0
540	1 430	122	15.2	125	9.4
900	2 143	161	17.8	110	12.3
1 260	3 007	173	20.9	120	14.5

A-V, arteriovenosa. Con autorización de Asmussen E, Nielsen M: The cardiac output in rest and work determined by the acetylene and the dye injection methods. Acta Physiol Scand 1952;27:217.

Una de las diferencias entre personas sin entrenamiento y los atletas entrenados es que éstos tienen frecuencia cardiaca más baja, mayor volumen ventricular al final de la sístole y aumento del volumen por latido en reposo. Por tanto, pueden alcanzar un mayor incremento en el gasto cardiaco con aumentos adicionales en el volumen por latido sin elevar tanto la frecuencia cardiaca como un sujeto sin entrenamiento.

CONSUMO CARDIACO DE OXÍGENO

El consumo basal miocárdico de oxígeno es cercano a 2 ml/min por cada 100 g. Este valor es mucho más alto que el del resto del músculo esquelético. El consumo de oxígeno en el corazón latiendo es de casi 9 ml/min por cada 100 g en reposo. El consumo aumenta durante el ejercicio y en varias situaciones distintas. La presión venosa cardiaca de oxígeno es baja y puede extraerse poco oxígeno adicional de la sangre de las coronarias; por ello el incremento en el consumo de oxígeno requiere una elevación en el flujo sanguíneo coronario. La regulación del flujo coronario se describe en el capítulo 34.

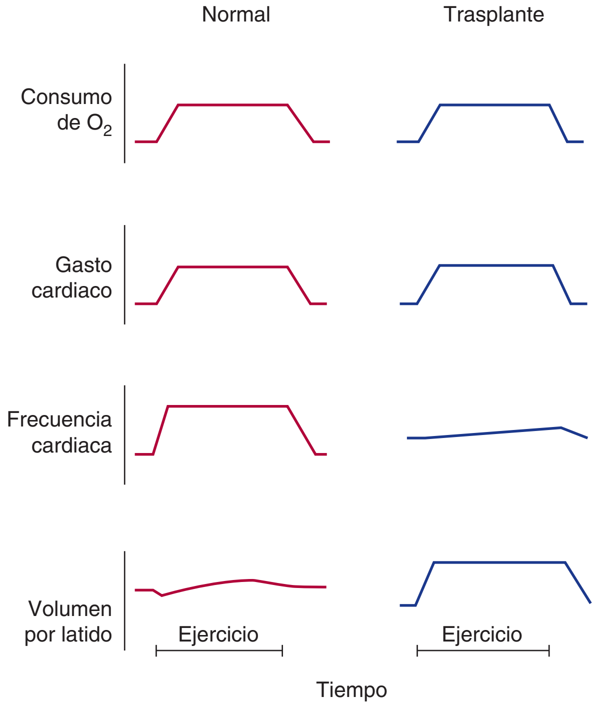


FIGURA 31-9 **Respuestas cardiacas al ejercicio supino moderado en personas normales y pacientes con corazón trasplantado y, por tanto, desnervado.** (Con autorización de Kent KM, Cooper T: The denervated heart. N Engl J Med 1974;291:1017.)

El consumo cardiaco de oxígeno depende sobre todo de la presión dentro del miocardio, el estado contráctil de éste y la frecuencia cardiaca. El trabajo ventricular por latido se relaciona con el consumo de oxígeno. El trabajo es el producto del volumen por latido por la presión arterial media en la arteria pulmonar o la aorta (para los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente). Como la presión aórtica es siete veces mayor comparada con la presión arterial pulmonar, el trabajo por latido del ventrículo izquierdo es casi siete veces mayor que el trabajo por latido del derecho. En teoría, un aumento del 25% en el volumen por latido sin cambio en la presión arterial, debe producir el mismo aumento en el consumo de oxígeno en comparación con un incremento de 25% en la presión arterial sin cambio en el volumen por latido. Sin embargo, por razones aún no comprendidas del todo, el trabajo por presión origina mayor aumento en el consumo de oxígeno que el trabajo por volumen. En otras palabras, la elevación de la poscarga incrementa más el consumo cardiaco de oxígeno que el aumento de la precarga. Por esta razón, la angina de pecho consecutiva al aporte miocárdico insuficiente de oxígeno es más frecuente en la estenosis aórtica que en la insuficiencia aórtica. En la estenosis aórtica, la presión intraventricular debe incrementarse para empujar la sangre a través de la válvula estrecha, mientras en la insuficiencia aórtica el reflujo de sangre incrementa el volumen por latido con pocos cambios en la impedancia aórtica.

Ha de señalarse que el aumento en el consumo de oxígeno generado por incremento del volumen por latido cuando las fibras miocárdicas se estiran, constituye un ejemplo de la operación de la ley de Laplace. Esta última, la cual se describe con detalle en el capítulo 32, señala que la presión desarrollada en la pared de una víscera hueca es proporcional al radio de la víscera, y el radio del corazón dilatado aumenta. El consumo de oxígeno por unidad de tiempo se eleva cuando la frecuencia cardiaca aumenta por estimulación simpática debido al mayor número de latidos, y la velocidad y la fuerza más altas de cada contracción. No obstante, ello se contrarresta un poco por el descenso en el volumen al final de la sístole y, como consecuencia, en el radio del corazón.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre fluye hacia las aurículas y luego a los ventrículos del corazón durante la diástole y la sístole auriculares, y se expulsa durante la sístole, cuando los ventrículos se contraen y la presión rebasa las presiones de la arteria pulmonar y la aorta.
- La sincronización cuidadosa de la abertura y el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV), pulmonar y aórtica, hace posible que la sangre se mueva en el sentido adecuado por el corazón con reflujo mínimo.
- El porcentaje de sangre que sale de los ventrículos en cada ciclo cardiaco se llama fracción de expulsión y es un indicador sensible de la salud cardiaca.
- El pulso arterial representa una onda de presión formada cuando la sangre se impulsa hacia la aorta; aquélla viaja mucho más rápido que la sangre misma.
- Los ruidos cardiacos expresan las vibraciones normales causadas por los cierres valvulares súbitos; los soplos cardiacos pueden generarse a partir del flujo alterado, a menudo (aunque no es la única razón) por malformaciones valvulares.
- Los cambios en el gasto cardiaco manifiestan variaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen por latido, o ambos; a su vez, éstos están controlados por señales neurales y hormonales que llegan a los miocitos cardiacos.
- El gasto cardiaco aumenta de modo impresionante durante el ejercicio.
- En la insuficiencia cardiaca, la fracción de expulsión del corazón se reduce por la contractilidad anómala en la sístole o por la disminución del llenado durante la diástole; esto hace que el suministro sanguíneo sea insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Al principio, esto se manifiesta sólo durante el ejercicio, pero al final el corazón no es capaz de producir el flujo sanguíneo suficiente ni siquiera en reposo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. El segundo ruido cardiaco se produce por

    A) cierre de las válvulas aórtica y pulmonar
    B) variaciones en la pared ventricular durante la sístole
    C) llenado ventricular
    D) cierre de las válvulas mitral y tricúspide
    E) flujo retrógrado en la vena cava

2. El cuarto ruido cardiaco se produce por

    A) cierre de las válvulas aórtica y pulmonar
    B) variaciones en la pared ventricular durante la sístole
    C) llenado ventricular
    D) cierre de las válvulas mitral y tricúspide
    E) flujo retrógrado en la vena cava

3. La muesca dicrótica en la curva de presión aórtica se produce por

    A) cierre de la válvula mitral
    B) cierre de la válvula tricúspide
    C) cierre de la válvula aórtica
    D) cierre de la válvula pulmonar
    E) llenado rápido del ventrículo izquierdo

4. Durante el ejercicio, un varón consume 1.8 L de oxígeno por minuto. Su contenido arterial de oxígeno es 190 ml/L y el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta es de 134 ml/L. Su gasto cardiaco aproximado es de

    A) 3.2 L/min
    B) 16 L/min
    C) 32 L/min
    D) 54 L/min
    E) 160 ml/min

5. El trabajo que realiza el ventrículo izquierdo es mucho mayor al efectuado por el ventrículo derecho porque en el izquierdo

    A) la contracción es más lenta
    B) la pared es más gruesa
    C) el volumen por latido es mayor
    D) la precarga es mayor
    E) la poscarga es mayor

6. La ley cardiaca de Starling

    A) no opera en el corazón insuficiente
    B) no actúa durante el ejercicio
    C) explica el aumento de la frecuencia cardiaca producido por el ejercicio
    D) explica el aumento del gasto cardiaco que aparece cuando aumenta el retorno venoso
    E) explica el aumento del gasto cardiaco cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Leach JK, Priola DV, Grimes LA, Skipper BJ: Shortening deactivation of cardiac muscle: Physiological mechanisms and clinical implications. J Investig Med 1999;47:369.

Overgaard CB, Dzavik V: Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. Circulation 2008; 118:1047.

Rudiger A., Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med 2007;35:1599.

La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático

CAPÍTULO

32

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes de la sangre y la linfa, sus orígenes y la función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno en los eritrocitos.
- Comprender la base molecular de los grupos sanguíneos y las razones de las reacciones a la transfusión.
- Delinear el proceso de la hemostasia que limita la pérdida sanguínea cuando se dañan los vasos sanguíneos y las consecuencias adversas de la trombosis intravascular.
- Identificar los tipos de sangre y vasos linfáticos que conforman el sistema circulatorio, así como la regulación y la función de sus principales tipos celulares constitutivos.
- Describir cómo los principios físicos dictan el flujo sanguíneo y la linfa por el organismo.
- Comprender las bases de los métodos usados para medir el flujo y la presión sanguíneos en varios segmentos vasculares.
- Comprender las bases de los estados patológicos en los cuales los componentes de la sangre y la vasculatura presentan anomalías, regulación alterada, o ambas.

INTRODUCCIÓN

El **sistema circulatorio** aporta oxígeno y las sustancias adsorbidas en el tubo digestivo a los tejidos, regresa dióxido de carbono a los pulmones y otros productos del metabolismo a los riñones; participa en la regulación de la temperatura corporal, y distribuye hormonas y otros agentes reguladores de la función celular. La sangre, portadora de estas sustancias, circula por un sistema cerrado de vasos sanguíneos bombeada por el corazón. Desde el ventrículo izquierdo, la sangre se bombea por las arterias y arteriolas hacia los capilares, donde se equilibra con el líquido intersticial. Los capilares drenan hacia las venas y la sangre regresa a la aurícula derecha. Parte del líquido de los tejidos entra en otro sistema de vasos cerrados, los linfáticos, los cuales vacían la linfa a través del conducto torácico en el conducto linfático derecho y de allí al sistema venoso. La circulación está controlada por múltiples sistemas reguladores que en general mantienen el flujo sanguíneo adecuado en todos los órganos cuando es posible, pero en particular en corazón y cerebro.

La sangre fluye sobre todo a causa del movimiento anterógrado que le imparte el bombeo cardiaco, aunque en el caso de la circulación sistémica, la recuperación diastólica de las paredes arteriales, la compresión de las venas por los músculos esqueléticos durante el ejercicio y la presión negativa en el tórax en el curso de la inspiración también empujan la sangre al frente. La resistencia al flujo depende en menor grado de la viscosidad sanguínea, pero sobre todo del diámetro de los vasos, en particular de las arteriolas. El flujo sanguíneo en cada tejido está controlado por mecanismos locales químicos y generales, nerviosos y humorales, los cuales dilatan o constriñen los vasos en el tejido. Toda la sangre fluye por los pulmones, pero la circulación sistémica se compone de múltiples circuitos distintos en paralelo (fig. 32-1). Esta disposición permite amplias variaciones en el flujo sanguíneo regional sin cambiar el flujo sistémico total.

Este capítulo trata sobre la sangre y la linfa, así como sobre las múltiples funciones de las células que contienen. Asimismo, se describen los principios generales que se aplican a todas las partes de la circulación, la presión y el flujo en la circulación sistémica. Los mecanismos homeostáticos que ajustan el flujo son el tema del capítulo 33. Las características especiales de la circulación pulmonar y renal se tratan en los capítulos 35 y 38. De igual manera, el papel de la sangre como portadora de muchas células efectoras inmunitarias no se describe aquí, sino en el capítulo 33.

SANGRE COMO FLUIDO CIRCULATORIO

La sangre consiste en un líquido rico en proteína conocido como plasma, en el cual están suspendidos los elementos celulares: leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El volumen total normal de sangre circulante es cercano a 8% del peso corporal (5 600 ml en un varón de 70 kg). Cerca de 55% de este volumen es plasma.

MÉDULA ÓSEA

En el adulto, los eritrocitos, muchos leucocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea. En el feto, las células sanguíneas también se generan en el hígado y el bazo; en adultos, esta **hemopoyesis extramedular** ocurre en enfermedades en las cuales la médula ósea se destruye o experimenta fibrosis. En niños, las células sanguíneas se producen de manera activa en las cavidades medulares de todos los huesos. Hacia los 20 años de edad, se pierde la actividad hemopoyética en la médula en las cavidades de los huesos largos, salvo la parte superior del húmero y el fémur (fig. 32-2). La médula celular activa se denomina **médula roja**; la médula inactiva está infiltrada con grasa y se llama **médula amarilla**.

La médula ósea en realidad es uno de los órganos más grandes del cuerpo, el cual se aproxima en tamaño y peso al hígado. También es uno de los más activos. En condiciones normales, 75% de las células presentes en la médula ósea pertenece a la serie mieloide productora de leucocitos y sólo 25% está conformado por eritrocitos en maduración, aunque hay una cifra mayor de 500 veces de eritrocitos que de leucocitos en la circulación. Esta diferencia en la médula ósea refleja que la vida promedio de los leucocitos es corta, en tanto la de los eritrocitos es prolongada.

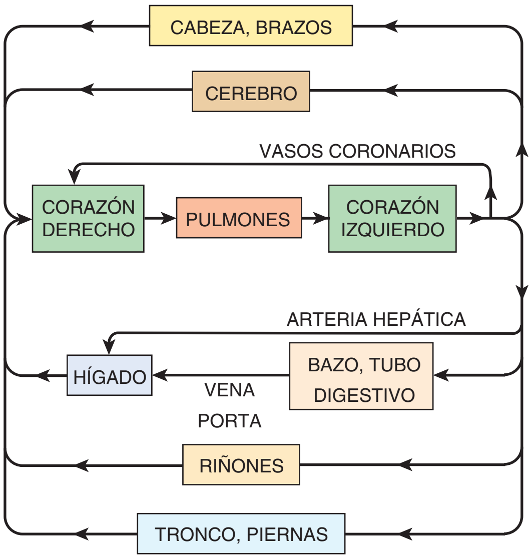


FIGURA 32-1 **Diagrama de la circulación en el adulto.**

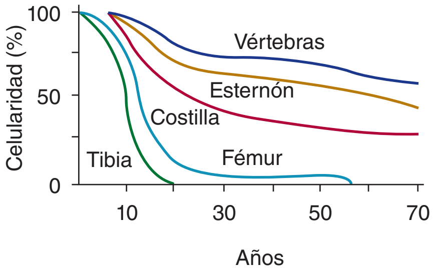


FIGURA 32-2 **Cambios en la celularidad de la médula ósea con la edad.** El 100% corresponde al grado de celularidad al nacer. (Con autorización de Whitby LEH, Britton CJC: *Disorders of the Blood*. 10th ed. Churchill Livingstone, 1969.)

Las **células hematopoyéticas primordiales** (**HSC**) son células medulares capaces de generar todos los tipos de células sanguíneas. Se diferencian en uno u otro tipo de células progenitoras dirigidas (**células progenitoras**). A su vez, éstas forman diferentes tipos de células sanguíneas. Hay reservas separadas de células progenitoras para megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, eosinófilos y basófilos; los neutrófilos y los monocitos provienen de una célula precursora común. Las células primordiales de la médula ósea son fuente de los osteoclastos (cap. 23), células de Kupffer (cap. 29), mastocitos, células dendríticas y células de Langerhans. Las células hematopoyéticas primordiales son pocas en número, pero capaces de restituir por completo la médula ósea cuando se inyectan en un hospedador cuya propia médula ósea fue destruida por completo.

Las células hematopoyéticas primordiales provienen de células primordiales totipotentes no diferenciadas, las cuales pueden estimularse para dar origen a cualquier célula del organismo. Los adultos tienen pocas de éstas, pero son más fáciles de obtener de blastocistos o embriones. No es de sorprender el inmenso interés surgido por la investigación con células primordiales debido a su potencial para regenerar tejidos enfermos; no obstante, hay aspectos éticos implicados y no cabe duda que continuará el debate sobre estos temas.

LEUCOCITOS

En situaciones normales, la sangre humana contiene 4 000 a 11 000 leucocitos por microlitro (cuadro 32-1). De éstos, los **granulocitos** (**leucocitos polimorfonucleares** [**PMN**]) son los más numerosos. Los granulocitos jóvenes tienen núcleo con forma de herradura, el cual se vuelve multilobulado conforme la célula madura (fig. 32-3). La mayoría de estas células contiene gránulos neutrofílicos (**neutrófilos**), pero unos cuantos poseen

CUADRO 32-1 Valores normales de los elementos celulares en la sangre humana

Célula	Células/μl (promedio)	Intervalo normal aproximado	Porcentaje de leucocitos totales
Leucocitos totales	9 000	4 000-11 000	…
Granulocitos			
Neutrófilos	5 400	3 000-6 000	50-70
Eosinófilos	275	150-300	1-4
Basófilos	35	0-100	0.4
Linfocitos	2 750	1 500-4 000	20-40
Monocitos	540	300-600	2-8
Eritrocitos			
Mujeres	4.8×10^6	…	…
Varones	5.4×10^6	…	…
Plaquetas	300 000	200 000-500 000	…

gránulos que se tiñen con pigmentos ácidos (**eosinófilos**) y algunos presentan gránulos basofílicos (**basófilos**). Los otros dos tipos celulares normales de la sangre periférica son los **linfocitos**; éstos tienen grandes núcleos redondos y citoplasma escaso y, los **monocitos**, los cuales muestran citoplasma abundante sin gránulos y núcleos con forma de riñón (fig. 32-3). En conjunto, estas células brindan al organismo las defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias, ya decritas en el capítulo 3.

PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños cuerpos granulados que se agregan en sitios de lesión vascular. Carecen de núcleo y miden 2 a 4 μm de diámetro (fig. 32-3). Hay cerca de 300 000/μl de sangre circulante, y su vida media normal es de cuatro días. Los **megacariocitos**, células gigantes en la médula ósea, dan origen a las plaquetas mediante la separación de fragmentos de citoplasma que expulsan a la circulación. Entre 60 y 75% de las plaquetas expulsadas de la médula se halla en la sangre circulante; el resto se encuentra sobre todo en el bazo. La esplenectomía produce aumento del recuento plaquetario (**trombocitosis**).

ERITROCITOS

Los **eritrocitos** (hematíes) transportan hemoglobina en la sangre. Son discos bicóncavos (fig. 32-4) generados en la médula ósea. En mamíferos, pierden su núcleo antes de salir a la circulación. En seres humanos, en promedio sobreviven en la sangre circulante durante 120 días. La cifra promedio de eritrocitos es de 5.4 millones por microlitro en varones y de 4.8 millones por microlitro en mujeres. Cada eritrocito humano mide alrededor de 7.5 μm de diámetro y 2 μm de grosor; cada uno contiene alrededor de 29 pg de hemoglobina (cuadro 32-2). Por tanto, hay cerca de 3×19^{13} eritrocitos y casi 900 g de hemoglobina en la sangre circulante de un varón adulto (fig. 32-5).

El control por retroalimentación de la eritropoyesis mediante la eritropoyetina se describe en el capítulo 39; en la figura 32-3, se muestra la función de las interleucinas (IL) 1, 3 y 6, así como del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en el desarrollo de las células primordiales eritroides.

FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un importante filtro sanguíneo que elimina eritrocitos viejos o alterados. También contiene muchas plaquetas y desempeña una función importante en el sistema inmunitario. Los eritrocitos anómalos se eliminan si no son tan flexibles como los normales y, por consiguiente, sin habilidad para comprimirse para pasar por las hendiduras entre las células endoteliales que recubren los senos esplénicos (recuadro clínico 32-1).

HEMOGLOBINA

El pigmento rojo portador de oxígeno en los eritrocitos de los vertebrados es la **hemoglobina**, una proteína con peso molecular de 64 450. Esta sustancia es una molécula globular formada por cuatro subunidades (fig. 32-6). Cada subunidad posee una fracción **hem** conjugada con un polipéptido. La molécula hem es un derivado de la porfirina que contiene hierro (fig. 32-7). En conjunto, los polipéptidos se conocen como la porción **globina** de la molécula de hemoglobina. Hay dos pares de polipéptidos en cada molécula de esta última. En la hemoglobina normal del ser humano adulto (**hemoglobina A**), los dos polipéptidos se llaman cadenas α, cada una con 141 residuos de aminoácidos, y cadenas β, cada una con 146 residuos de aminoácidos. Por tanto, la hemoglobina A se designa como $\alpha_2\beta_2$. No toda la hemoglobina de la sangre de los adultos normales es de tipo A. Cerca de 2.5% de la hemoglobina es de tipo A_2, en la cual las cadenas β se sustituyen por cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$). Las cadenas δ también contienen 146 residuos de aminoácidos, pero 10 de ellos difieren de los que hay en las cadenas β.

Existen pequeñas cantidades de derivados de la hemoglobina A, muy relacionados con ésta, los cuales se hallan glucosilados. Una de ellas, la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), tiene una glucosa unida en la valina terminal de cada cadena β y resulta de interés especial porque aumenta en la sangre de pacientes con diabetes mellitus mal controlada (cap. 21).

REACCIONES DE LA HEMOGLOBINA

La hemoglobina se une con oxígeno para formar **oxihemoglobina**, el oxígeno se fija al hierro (Fe^{2+}) del hem. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se modifica con el pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los

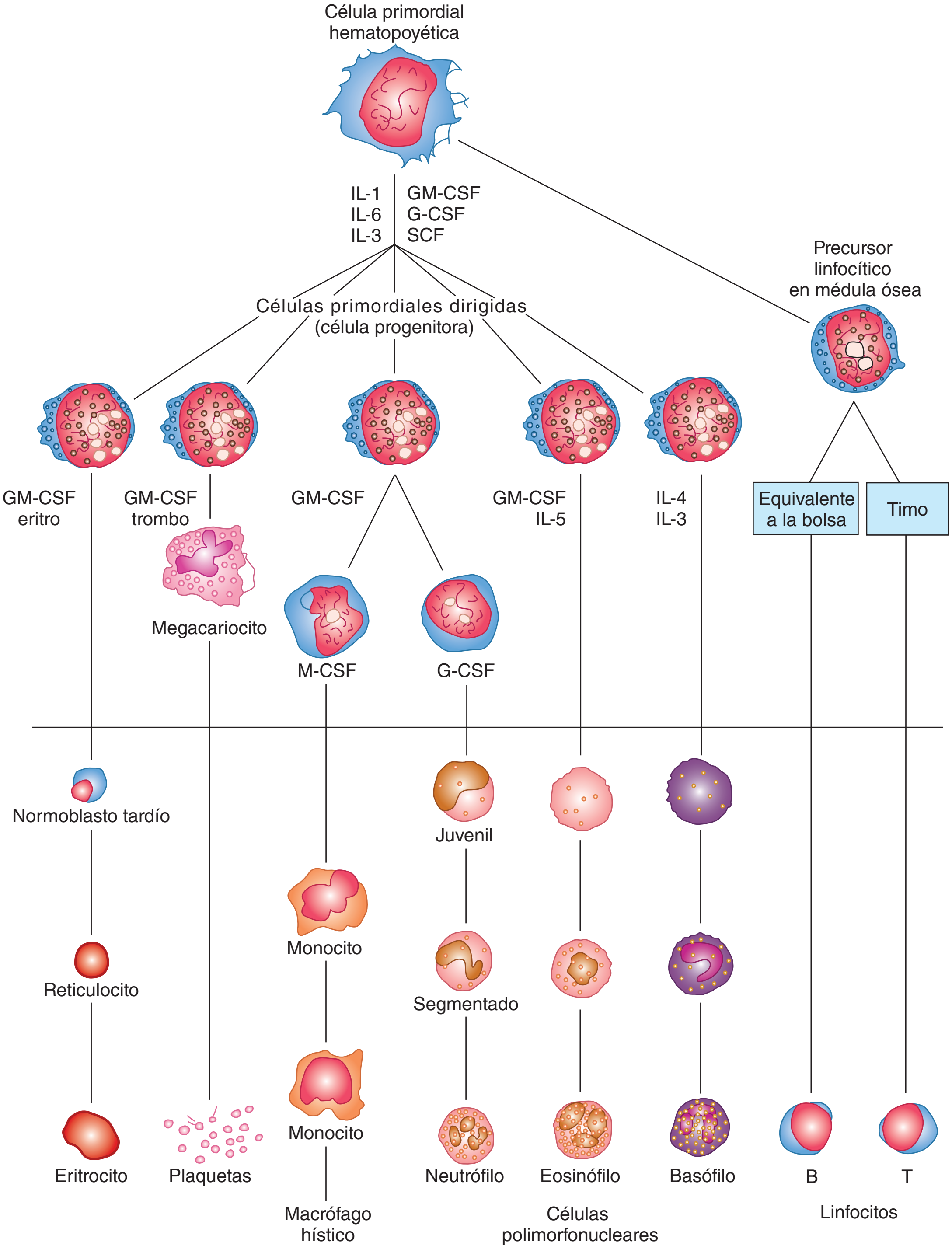

Célula primordial hematopoyética
IL-1
IL-6
IL-3
GM-CSF
G-CSF
SCF
Células primordiales dirigidas (célula progenitora)
Precursor linfocítico en médula ósea
GM-CSF eritro
GM-CSF trombo
GM-CSF
GM-CSF IL-5
IL-4 IL-3
Equivalente a la bolsa
Timo
Megacariocito
M-CSF
G-CSF
Normoblasto tardío
Juvenil
Monocito
Reticulocito
Segmentado
Monocito
Eritrocito
Plaquetas
Neutrófilo
Eosinófilo
Basófilo
B
T
Macrófago hístico
Células polimorfonucleares
Linfocitos

FIGURA 32-3 **Desarrollo de los diversos elementos formes de la sangre a partir de células de la médula ósea.** Las células debajo de la línea horizontal se encuentran en la sangre periférica normal. Se indican los principales sitios de acción de la eritropoyetina (eritro) y los diversos factores estimuladores de colonias (CSF) que estimulan la diferenciación de los componentes. G, granulocito; M, macrófago; IL, interleucina; trombo, trombopoyetina; SCF, factor de células primordiales.

eritrocitos. El 2,3-difosfoglicerato y los radicales H^+ compiten con el oxígeno por la unión con la hemoglobina desoxigenada, lo cual reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno mediante el cambio en las posiciones de las cuatro cadenas peptídicas (estructura cuaternaria). Los detalles de la oxigenación y la desoxigenación de la hemoglobina, así como el desempeño fisiológico de estas reacciones en el transporte del oxígeno se describen en el capítulo 36.

Cuando la sangre se expone a varios fármacos y otros agentes oxidantes, ya sea *in vitro* o *in vivo*, el hierro ferroso (Fe^{2+}) que forma parte de la molécula se transforma en hierro férrico (Fe^{3+}), con lo cual se forma **metahemoglobina**. Ésta es de color oscuro y, cuando se encuentra en grandes cantidades en la circulación, produce una coloración oscura en la piel parecida a la cianosis (cap. 36). Es normal que haya alguna oxidación de la hemoglobina en metahemoglobina, pero un sistema enzimático de

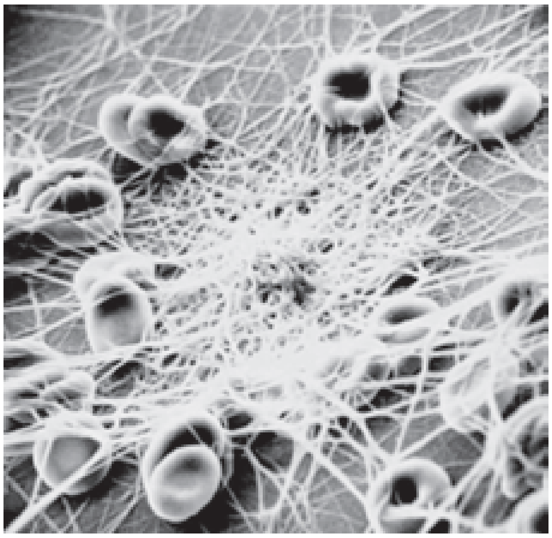


FIGURA 32-4 Eritrocitos humanos y fibrillas de fibrina. Se colocó sangre sobre una superficie de cloruro de polivinil, se fijó y se fotografió con un microscopio electrónico de barrido. Reducida de ×2 590. (Por cortesía de NF Rodman.)

los eritrocitos, el sistema de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADH)-metahemoglobina reductasa, convierte la metahemoglobina de nuevo en hemoglobina. La ausencia congénita de este sistema es una causa de metahemoglobinemia hereditaria.

El monóxido de carbono reacciona con la hemoglobina para formar **monoxihemoglobina de carbono** (**carboxihemoglobina**). La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es mucho menor que su afinidad por el monóxido de carbono, el cual, por consiguiente, desplaza al oxígeno en la hemoglobina, y reduce la capacidad sanguínea para transportar oxígeno (cap. 36).

CUADRO 32-2 Características de los eritrocitos humanos[a]

		Varón	Mujer
Hematócrito (Hct) (%)		47	42
Eritrocitos (RBC) ($10^6/\mu$l)		5.4	4.8
Hemoglobina (Hb) (g/dl)		16	14
Volumen corpuscular medio (MCV) (fl)	$= \frac{\text{Hct} \cdot 10}{\text{RBC } (10^6/\mu l)}$	87	87
Hemoglobina corpuscular media (MCH) (pg)	$= \frac{\text{Hb} \cdot 10}{\text{RBC } (10^6/\mu l)}$	29	29
Concentración corpuscular media de hemoglobina (MCHC) (g/dl)	$= \frac{\text{Hb} \cdot 100}{\text{Hct}}$	34	34
Diámetro celular medio (MCD) (μm)	= diámetro promedio de 500 células en frotis	7.5	7.5

[a] Las células con volumen corpuscular medio mayor de 95 fl se denominan macrocitos; aquéllas con dicho volumen menor de 80 fl se llaman microcitos; las células con hemoglobina corpuscular media menor de 25 g/dl se consideran hipocrómicas.

RECUADRO CLÍNICO 32-1

Fragilidad eritrocítica

Como otras células, los eritrocitos se encogen en soluciones con una presión osmótica mayor de la del plasma normal. En soluciones con presión osmótica menor, se hinchan, se vuelven esféricos en lugar de tener forma de disco y al final pierden su hemoglobina (**hemólisis**). La hemoglobina de los eritrocitos con hemólisis se disuelve en el plasma, el cual se colorea de rojo. Una solución de cloruro de sodio al 0.9% es isotónica con el plasma. Cuando la **fragilidad osmótica** es normal, los eritrocitos empiezan a sufrir hemólisis si se suspenden en solución salina al 0.5%; se produce lisis de 50% en solución salina al 0.40 a 0.42% y la lisis es completa en solución salina al 0.35%. En la **esferocitosis hereditaria** (ictericia hemolítica congénita), las células son esféricas en el plasma normal y sufren hemólisis con más facilidad que las células normales en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio. Los esferocitos anómalos también quedan atrapados y son destruidos en el bazo, lo cual significa que la esferocitosis hereditaria es una de las causas más frecuentes de **anemia hemolítica hereditaria**. La esferocitosis se genera debido a mutaciones en las proteínas que conforman el esqueleto de la membrana del eritrocito, las cuales, en circunstancias normales, mantiene la forma y la flexibilidad de la membrana eritrocítica, incluida la **espectrina**, la banda proteínica 3 transmembrana y la proteína fijadora **anquirina**. El trastorno puede curarse con la esplenectomía, pero no está exenta de otros riesgos. Los eritrocitos también pueden ser objeto de hemólisis por fármacos e infecciones. La susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis por estos compuestos aumenta por la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que cataliza el paso inicial en la oxidación de la glucosa por la vía del monofosfato de hexosa (cap. 11). Esta vía genera fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADPH), el cual es necesario para conservar la fragilidad normal de los eritrocitos. La deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa también inhibe la destrucción de bacterias mediante los granulocitos y predispone a infecciones graves.

HEMOGLOBINA EN EL FETO

La sangre normal del feto humano contiene **hemoglobina fetal** (**hemoglobina F**). Su estructura es similar a la de la hemoglobina A, salvo que las cadenas β son sustituidas por cadenas γ; o sea que la hemoglobina F es $\alpha_2\gamma_2$. Las cadenas γ también contienen 146 residuos de aminoácidos, pero 37 difieren de los presentes en la cadena β. La hemoglobina fetal se sustituye por hemoglobina del adulto poco después del nacimiento (fig. 32-8). En algunas personas, no desaparece y persiste toda la vida. En el cuerpo, su contenido de oxígeno con una Po_2 determinada es mayor que el de la hemoglobina del adulto porque se une con menor avidez con 2,3-difosfoglicerato. La hemoglobina F es crucial para facilitar el desplazamiento de oxígeno de la circulación

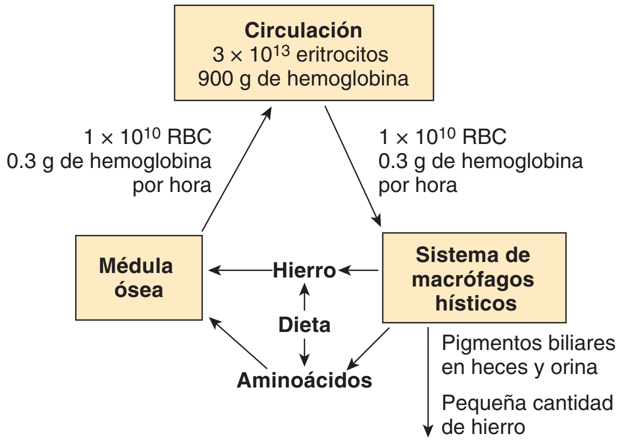

Circulación
3 × 10^{13} eritrocitos
900 g de hemoglobina
1 × 10^{10} RBC
0.3 g de hemoglobina
por hora
1 × 10^{10} RBC
0.3 g de hemoglobina
por hora
Médula ósea
Hierro
Sistema de macrófagos hísticos
Dieta
Aminoácidos
Pigmentos biliares en heces y orina
Pequeña cantidad de hierro

FIGURA 32-5 **Formación y destrucción de eritrocitos.** RBC, eritrocitos.

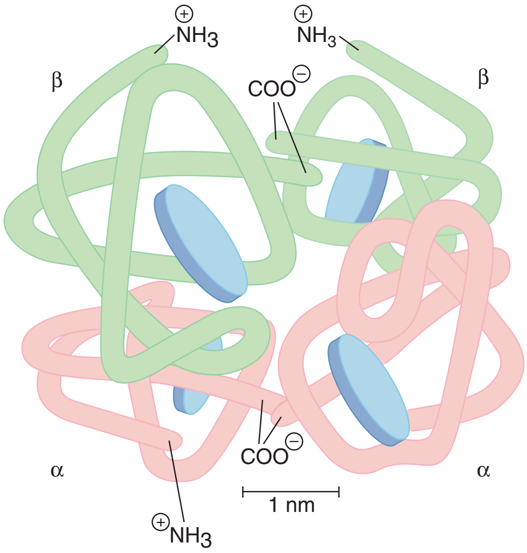

β
β
α
α
NH_3
NH_3
NH_3
COO
COO
1 nm

FIGURA 32-6 **Esquema de una molécula de hemoglobina A, donde se muestran las cuatro subunidades.** Hay dos cadenas polipeptídicas α y dos β, cada una con una fracción hem. Estas fracciones están representadas por los discos. (Con autorización de Harper HA y cols.: *Physiologische Chemie*. Springer, 1975.)

materna a la fetal, sobre todo en etapas avanzadas del embarazo, cuando aumentan los requerimientos de oxígeno (cap. 34). En embriones jóvenes, hay, además, cadenas ζ y ε que forman la hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$). Hay dos copias del gen para globina α en el cromosoma humano 16. Asimismo, se conocen cinco genes para globina en tándem en el cromosoma 11 que codifican las cadenas de globina β, γ y δ, y las dos cadenas halladas sólo durante la vida fetal. El cambio de una forma de hemoglobina a otra durante el desarrollo parece estar regulado en especial por la disponibilidad de oxígeno; la hipoxia relativa favorece la producción de hemoglobina F, tanto por efectos directos en la expresión del gen para globina como por el control del aumento de la producción de eritropoyetina.

SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA

El contenido sanguíneo promedio normal de hemoglobina es de 16 g/L en varones y 14 g/L en mujeres, toda dentro de los eritrocitos. En el cuerpo de un varón de 70 kg hay cerca de 900 g de hemoglobina; cada hora se generan 0.3 g de hemoglobina y se destruyen 0.3 g (fig. 32-5). La porción hem de la molécula de hemoglobina se sintetiza a partir de glicina y succinil-coenzima A (CoA) (recuadro clínico 32-2).

CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

Cuando se destruyen los eritrocitos viejos en los macrófagos hísticos, la porción globina de la molécula de hemoglobina se separa y el hem se convierte en **biliverdina**. La enzima participante es un subtipo de la hem oxigenasa (fig. 29-4), y se forma monóxido de carbono en el proceso. El monóxido de carbono (CO) quizá sea un mensajero intracelular, como el óxido nítrico (caps. 2 y 3).

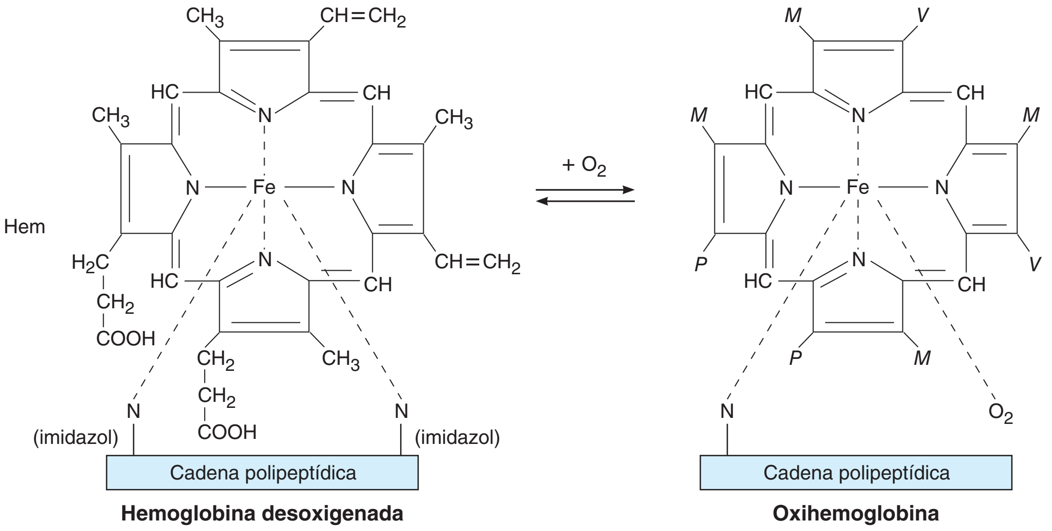

Hem
CH_3
CH=CH_2
HC
CH
CH_3
CH_3
N
Fe
N
N
N
H_2C
CH_2
COOH
HC
CH
CH=CH_2
CH_2
CH_2
COOH
CH_3
N
(imidazol)
N
(imidazol)
Cadena polipeptídica
Hemoglobina desoxigenada
+ O_2
M
V
M
M
HC
CH
P
V
HC
CH
P
M
N
O_2
Cadena polipeptídica
Oxihemoglobina

FIGURA 32-7 **Reacción de hem con el oxígeno.** Las abreviaturas M, V y P se refieren a los grupos mostrados en la molécula a la izquierda.

RECUADRO CLÍNICO 32-2

Anomalías en la producción de hemoglobina

Hay dos tipos principales de trastornos hereditarios de la hemoglobina en los seres humanos; las **hemoglobinopatías**, en las cuales se producen cadenas polipeptídicas de globina alteradas y, las **talasemias**, así como los trastornos relacionados, en los cuales las cadenas tienen estructura normal, pero se generan en cantidades disminuidas o nulas por anomalías en la porción reguladora de los genes para globina. Los genes mutantes que causan la síntesis de hemoglobina anormal son muy frecuentes; se han descrito más de 1 000 hemoglobinas anómalas en seres humanos. En uno de los ejemplos más frecuentes, la hemoglobina S, las cadenas α son normales, pero en las cadenas β se sustituye un residuo de ácido glutámico por valina, lo cual ocasiona **anemia de células falciformes** (**drepanocítica**) (cuadro 32-3). Cuando el gen alterado heredado de uno de los padres dicta la formación de una hemoglobina anormal (o sea, cuando el individuo es heterocigoto), la mitad de la hemoglobina circulante es anómala y la otra mitad es normal. Si se heredan genes alterados idénticos de ambos padres, el sujeto es homocigoto y toda la hemoglobina es anormal. En teoría, es posible heredar dos hemoglobinas alteradas distintas, una del padre y otra de la madre. Los estudios de la herencia y la distribución geográfica de las hemoglobinas anómalas hicieron posible, en algunos casos, decidir cuál gen mutante la originó y aproximadamente cuánto tiempo antes ocurrió la mutación. En general, las mutaciones dañinas tienden a extinguirse, pero los genes mutantes que confieren rasgos con valor de supervivencia persisten y se diseminan en la población. Muchas de las hemoglobinas anormales son innocuas; no obstante, algunas tienen equilibrio alterado del oxígeno, mientras otras causan anemia. Por ejemplo, la hemoglobina S se polimeriza con presiones bajas de oxígeno y esto hace que los eritrocitos adquieran forma de medialuna, sufran hemólisis y formen agregados que bloquean los vasos sanguíneos. El de las células falciformes es un ejemplo de gen que ha persistido y se ha diseminado en la población debido a su efecto beneficioso cuando se encuentra en forma heterocigótica. Dicho gen se originó en África y confiere resistencia a un tipo de paludismo. En algunas partes de África, 40% de la población es heterocigótica para la hemoglobina S. Existe una prevalencia correspondiente de 10% entre la población de raza negra en Estados Unidos. La hemoglobina F disminuye la polimerización de la hemoglobina S desoxigenada y la hidroxiurea estimula la producción de hemoglobina F en niños y adultos. Está probado que es un agente valioso para el tratamiento de la enfermedad por células falciformes (drepanocitosis). En pacientes con drepanocitosis grave, el trasplante de médula ósea también tiene algún beneficio comprobado.

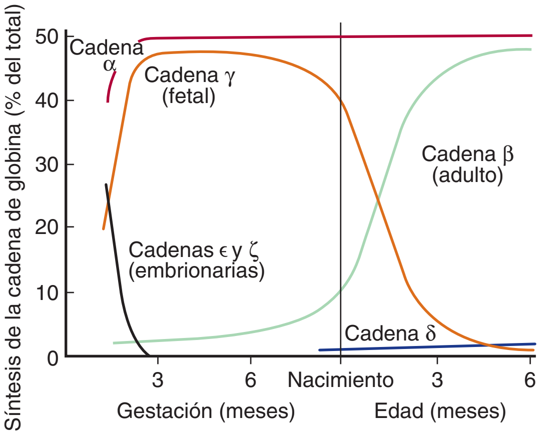


FIGURA 32-8 **Desarrollo de las cadenas de hemoglobina humana.**

En los seres humanos, casi toda la biliverdina se convierte en **bilirrubina** (fig. 32-9) y se excreta en la bilis (cap. 29). El hierro de la molécula hem se reutiliza para la síntesis de hemoglobina.

La exposición de la piel a la luz blanca convierte la bilirrubina en lumirrubina, cuya vida media es más corta que la de la bilirrubina. La **fototerapia** (exposición a la luz) es valiosa en el tratamiento de los lactantes con ictericia consecutiva a hemólisis. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina; si el organismo pierde sangre y no se corrige la deficiencia de hierro, se genera **anemia ferropriva**. El metabolismo del hierro se describe en el capítulo 27.

TIPOS SANGUÍNEOS

Las membranas de los eritrocitos humanos contienen diversos **antígenos de grupo sanguíneo**, también llamados **aglutinógenos**. Los más importantes y mejor conocidos son los antígenos A y B, pero hay muchos más.

SISTEMA ABO

Los antígenos A y B se heredan como dominantes mendelianos y las personas se clasifican en cuatro **tipos sanguíneos** principales con base en ellos. Los individuos con tipo A tienen el antígeno A; aquéllos con tipo B, el antígeno B; los de tipo AB poseen ambos y, el tipo O, no tiene ninguno. Los antígenos A y B son oligosacáridos complejos que difieren en su azúcar terminal. Un gen *H* codifica una fucosa transferasa que agrega una fucosa terminal, el cual forma el antígeno H, casi siempre presente en personas de todos los tipos sanguíneos (fig. 32-10). Los sujetos con tipo A también expresan una segunda transferasa que cataliza la colocación de una *N*-acetilgalactosamina terminal en el antígeno H, mientras los individuos con tipo B expresan una transferasa que coloca una galactosa terminal. Las personas con tipo AB muestran ambas transferasas; aquéllas con tipo O, carecen de ambas, por lo que persiste el tipo H.

Los anticuerpos contra los aglutinógenos de los eritrocitos se llaman **aglutininas**. Con frecuencia, hay antígenos similares a A y B en las bacterias intestinales y tal vez también en alimentos a los cuales se exponen los recién nacidos. Por tanto, los lactantes pronto desarrollan anticuerpos contra los antígenos que no están presentes en sus propias células. Así, las personas con tipo A generan anticuerpos anti-B; las de tipo B, anticuerpos anti-A; los sujetos con tipo O, ambos anticuerpos y, quienes tienen sangre tipo AB, no desarrollan ninguno (cuadro 32-4). Cuando el plasma de una persona tipo A se mezcla con eritrocitos tipo B, los anticuerpos anti-B hacen que los

CUADRO 32-3 Composición parcial de aminoácidos de la cadena β humana normal y algunas hemoglobinas con cadenas β alteradas[a]

Hemoglobina	Posiciones en la cadena polipeptídica de hemoglobina						
	1 2 3	6 7	26	63	67	121	146
A (normal)	Val-His-Leu	Glu-Glu	Glu	His	Val	Glu	His
S (drepanocitos)		Val					
C		Lys					
$G_{\text{San José}}$		Gly					
E			Lys				
$M_{\text{Saskatoon}}$				Tyr			
$M_{\text{Milwaukee}}$					Glu		
O_{Arabia}						Lys	

[a] Otras hemoglobinas tienen cadenas α anormales. Las hemoglobinas alteradas con similitud electroforética, pero con diferencias ligeras en la composición se expresan con la misma letra y un subíndice que indica la ubicación geográfica en la que se descubrieron; por eso $M_{\text{Saskatoon}}$ y $M_{\text{Milwaukee}}$.

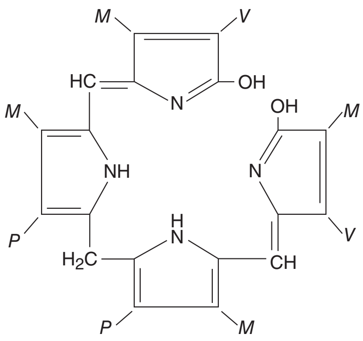


FIGURA 32-9 Bilirrubina. Las abreviaturas M, V y P representan los grupos mostrados en la molécula del lado izquierdo en la figura 32-7.

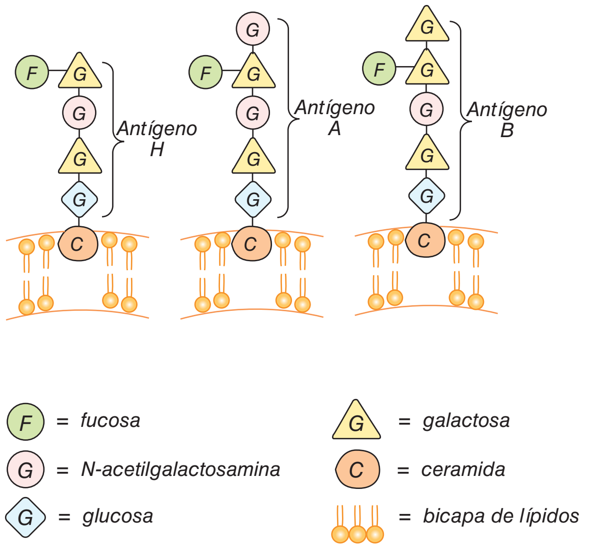


FIGURA 32-10 Antígenos del sistema ABO en la superficie de los eritrocitos.

eritrocitos tipo B se aglomeren (aglutinen), como se muestra en la figura 32-11. Las otras reacciones de aglutinación originadas por el plasma y los eritrocitos incompatibles se resumen en el cuadro 32-4. La **tipificación sanguínea** se realiza mediante la mezcla en un portaobjetos de los eritrocitos del individuo con antisueros que contienen las diversas aglutininas, y se observa si hay aglutinación.

REACCIONES A LA TRANSFUSIÓN

Cuando un individuo recibe una transfusión sanguínea de un tipo incompatible con el suyo, o sea que posee aglutininas contra los eritrocitos que recibe, se producen peligrosas **reacciones hemolíticas a la transfusión**. El plasma de la transfusión casi siempre se diluye en el del receptor, lo cual casi nunca causa aglutinación, incluso si el título de aglutininas contra las células del receptor es alto. Sin embargo, cuando el plasma del receptor tiene aglutininas contra los eritrocitos del donador, las células se aglutinan y sufren hemólisis. La hemoglobina libre sale al plasma. La gravedad de la reacción a la transfusión resultante varía desde un aumento menor asintomático en la concentración de bilirrubina plasmática, hasta ictericia grave con daño tubular renal que conduce a anuria y muerte.

En el cuadro 32-4, se resumen las incompatibilidades en el sistema ABO de grupos sanguíneos. Las personas con tipo AB son "receptores universales" porque no tienen aglutininas circulantes y pueden recibir sangre de cualquier tipo sin generar una reacción por incompatibilidad ABO. Los individuos tipo O son "donadores universales" porque carecen de antígenos A y B; por ello, la sangre tipo O puede proporcionarse a cualquier persona sin producir una reacción a la transfusión. Sin embargo, esto no significa que la sangre deba transfundirse alguna vez sin llevar a cabo pruebas cruzadas, salvo en las urgencias más extremas, ya que siempre existe la posibilidad de reacciones o sensibilización debida a incompatibilidad en

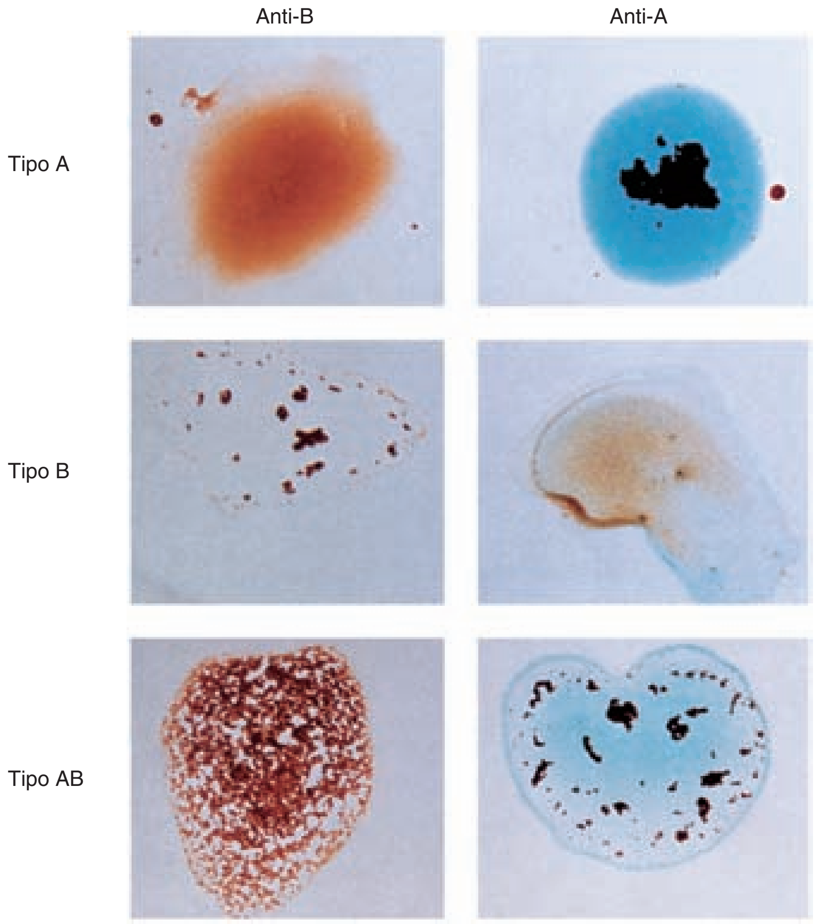


FIGURA 32-11 Aglutinación de eritrocitos en plasma incompatible.

sistemas distintos al ABO. En la prueba cruzada, los eritrocitos del donador se mezclan con el plasma del receptor en un portaobjetos y se revisa si aparece aglutinación. Es recomendable verificar también la acción del plasma del donador en las células del receptor, aunque como se indicó antes, esto pocas veces es motivo de problemas.

Un procedimiento generalizado en fechas recientes es la extracción de la propia sangre del paciente mucho antes de una operación electiva, para luego infundir de nuevo esta sangre (**transfusión autóloga**) si se necesitara la transfusión durante el procedimiento. Con la administración de hierro, es posible extraer 1 000 a 1 500 ml en un periodo de tres semanas. La popularidad de almacenar la propia sangre se debe sobre todo al temor a la transmisión de enfermedades infecciosas por la transfusión heteróloga, pero por supuesto otra ventaja es la eliminación del riesgo de las reacciones a la transfusión.

CUADRO 32-4 Resumen del sistema ABO

Tipo sanguíneo	Aglutininas en plasma	Frecuencia en Estados Unidos (%)	El plasma aglutina eritrocitos de tipo
O	Anti-A, anti-B	45	A, B, AB
A	Anti-B	41	B, AB
B	Anti-A	10	A, AB
AB	Ninguna	4	Ninguno

HERENCIA DE LOS ANTÍGENOS A Y B

Los antígenos A y B se heredan como alelomorfos mendelianos, A y B son dominantes. Por ejemplo, una personas con sangre tipo B puede haber heredado un antígeno B de cada uno de los padres o un antígeno B de uno y el rasgo O del otro; por ende, un sujeto con **fenotipo** B tal vez posea **genotipo** BB (**homocigótico**) o BO (**heterocigótico**).

Cuando se conocen los tipos sanguíneos de los padres, pueden señalarse los genotipos posibles de sus hijos. Si ambos progenitores son tipo B, quizá tengan hijos con genotipo BB (antígeno B de ambos padres), BO (antígeno B de uno de los progenitores, O del otro padre heterocigótico) u OO (rasgo O de ambos padres, los dos heterocigóticos). Cuando se conocen los tipos sanguíneos de la madre y el hijo, la tipificación permite demostrar que un sujeto no puede ser el padre, aunque es imposible comprobar que él lo sea. El valor predictivo aumenta si la tipificación sanguínea de las partes concernientes incluye identificación de otros antígenos aparte de los aglutinógenos ABO. Con el uso de la huella de ácido desoxirribonucleico (DNA) (cap. 1), la tasa de exclusión de paternidad se eleva hasta cerca de 100%.

OTROS AGLUTINÓGENOS

Además del sistema de antígenos ABO, en los eritrocitos humanos, hay sistemas como Rh, MNS, Lutheran, Kell, Kidd y muchos otros. Se conocen cerca de 500 mil millones de fenotipos para grupo sanguíneo y, como no hay duda de la existencia de antígenos no descubiertos, se calcula que el número de fenotipos en realidad es una cifra cercana al nivel de billones.

El número de grupos sanguíneos en animales es tan grande como en seres humanos. Una pregunta interesante es por qué se desarrolló y ha persistido este grado de polimorfismo a lo largo de la evolución. Algunas enfermedades son más frecuentes en personas con un tipo sanguíneo que otro, pero las diferencias no son grandes. Uno, el antígeno Duffy, es un receptor para quimiocina. Muchos de los otros parecen ser moléculas de reconocimiento celular, pero se desconoce el código de reconocimiento de esta complejidad.

GRUPO RH

Aparte de los antígenos ABO, los del sistema Rh son los de mayor importancia clínica. El factor Rh, nombrado por el mono *Rhesus*, porque se estudió por primera vez en la sangre de este animal, es un sistema compuesto sobre todo por los antígenos C, D y E, aunque en realidad contiene muchos más. A diferencia de los antígenos ABO, el sistema no se ha detectado en elementos distintos a los eritrocitos. D es, por mucho, el componente más antigénico, y el término Rh-positivo como se usa, significa que el individuo tiene aglutinógeno D. La proteína D no está glucosilada y su función se desconoce. El sujeto Rh-negativo no posee antígeno D y desarrolla la aglutinina anti-D cuando se le inyectan células D-positivas. El suero Rh para tipificación utilizado en las pruebas sanguíneas es suero anti-D. Ochenta y cinco por ciento de los caucásicos es D-positivo y 15% es D-negativo; más de 99% de los asiáticos es D-positivo. A diferencia de los anticuerpos del sistema ABO, los anticuerpos anti-D no se generan sin la exposición de un individuo D-negativo a los eritrocitos D-positivos por transfusión o entrada de sangre fetal a la circulación materna. Sin embargo, las personas D-negativas que recibieron una transfusión de sangre D-positiva (incluso años antes) pueden presentar títulos anti-D apreciables y, por tanto, quizá generen reacciones a la transfusión cuando reciben de nuevo sangre D-positiva.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

Otra complicación debida a incompatibilidad Rh surge cuando una madre Rh-negativa porta un feto Rh-positivo. Pequeñas cantidades de sangre fetal se escapan a la circulación materna al momento del parto y algunas mujeres manifiestan títulos significativos de aglutininas anti-D durante el puerperio. En el siguiente embarazo, las aglutininas de la madre cruzan la placenta hasta el feto. Además, hay algunos casos de hemorragia maternofetal durante el embarazo, y la sensibilización tal vez ocurra durante la gestación. En cualquier caso, cuando las aglutininas anti-Rh cruzan la placenta hasta el feto Rh-positivo, pueden causar hemólisis y varias modalidades de **enfermedad hemolítica del recién nacido** (**eritroblastosis fetal**). Si la hemólisis en el feto es grave, éste puede morir dentro del útero, o desarrollar anemia, ictericia grave y edema (**hidropesía fetal**). También es posible hallar **kernícterus**, un síndrome neurológico en el cual la bilirrubina no conjugada se deposita en los ganglios basales, sobre todo si el parto se complica por un periodo de hipoxia. La bilirrubina rara vez penetra al cerebro en los adultos, pero sí lo hace en los lactantes con eritroblastosis, tal vez en parte porque la barrera hematoencefálica es más permeable en la lactancia. Sin embargo, las razones principales del aumento importante de la concentración de bilirrubina no conjugada en este trastorno son que la producción se incrementa, pero el sistema para conjugar la bilirrubina aún no madura.

Cerca de 50% de los individuos Rh-negativos está sensibilizado (producen títulos anti-Rh) por transfusión de sangre Rh-positiva. Como la sensibilización de madres Rh-negativas al llevar un feto Rh-positivo casi siempre ocurre en el parto, por lo general el primer hijo es sano. Sin embargo, la enfermedad hemolítica ocurre en casi 17% de los fetos Rh-positivos hijos de madres Rh negativas que ya estuvieron embarazadas una o más veces con fetos Rh-positivos. Por fortuna, casi siempre es posible impedir la sensibilización la primera vez mediante la utilización de una dosis única de anticuerpos anti-Rh en forma de inmunoglobulina Rh durante el puerperio. Esta inmunización pasiva no daña a la madre y está demostrado que previene la formación activa de anticuerpos en la madre. En las clínicas obstétricas, la institución de este tratamiento como medida habitual a las mujeres Rh-negativas que dieron a luz un lactante Rh-positivo, ha reducido la incidencia general de enfermedad hemolítica en más de 90%. Además, ya es posible la tipificación del Rh fetal con material obtenido por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, y el tratamiento con una pequeña dosis de suero inmune Rh previene la sensibilización durante el embarazo.

PLASMA

La porción líquida de la sangre, el **plasma**, es una solución notable que contiene una cantidad inmensa de iones, moléculas inorgánicas y moléculas orgánicas que transitan a varias partes del cuerpo o ayudan al transporte de otras sustancias. El volumen plasmático normal es cercano al 5% del peso corporal, alrededor de 3 500 ml en un varón de 70 kg. El plasma se coagula cuando reposa, sólo permanece líquido si se agrega un anticoagulante. Si se permite que la sangre entera coagule y se retira el coágulo, el líquido restante se llama **suero**. Este último posee la misma composición que el plasma, excepto por la eliminación del fibrinógeno y los factores de coagulación II, V y VIII (cuadro 32-5), y porque tiene mayor contenido de serotonina a causa de la desintegración de plaquetas durante la coagulación.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Éstas corresponden a las fracciones de **albúmina**, **globulina** y **fibrinógeno**. La mayoría de las paredes capilares es impermeable a las proteínas del plasma; por ello, ejercen una fuerza osmótica cercana a 25 mmHg a través de la pared capilar (**presión oncótica;** cap. 1), la cual atrae agua hacia la sangre. Las proteínas

CUADRO 32-5 **Sistema para nombrar factores de coagulación sanguínea**

Factor[a]	Nombres
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil, globulina aceleradora
VII	Proconvertina, SPCA, factor estable
VIII	Factor antihemofílico (AHF), factor antihemofílico A, globulina antihemofílica (AHG)
IX	Componente tromboplástico del plasma (PTC), factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prower
XI	Antecedente de tromboplastina en plasma (PTA), factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman, factor vidrio
XIII	Factor estabilizador de la fibrina, factor Laki-Lorand
HMW-K	Cininógeno de alto peso molecular, factor Fitzgerald
Pre-K[a]	Precalicreína, factor Fletcher
K[a]	Calicreína
PL	Fosfolípido plaquetario

[a] El factor VI no es una entidad separada y ya no se considera. SPCA, acelerador de la conversión de la protrombina en suero.

plasmáticas generan 15% de la propiedad amortiguadora de la sangre (cap. 39) por la ionización débil de sus grupos sustitutivos COOH y NH_2. En el pH plasmático normal de 7.40, la mayoría de las proteínas se halla en su forma aniónica (cap. 1). Algunas proteínas plasmáticas tienen funciones específicas (p. ej., anticuerpos y proteínas participantes en la coagulación sanguínea), en tanto otras funcionan como portadoras de varias hormonas, otros solutos y fármacos.

ORIGEN DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Los anticuerpos circulantes se producen en los linfocitos. La mayor parte de las otras proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado. Estas proteínas y sus funciones principales se listan en el cuadro 32-6.

Los datos sobre el recambio de albúmina muestran que su síntesis tiene una función importante en la preservación de los valores normales. En seres humanos adultos normales, la concentración plasmática de albúmina es de 3.5 a 5.0 g/100 ml y la reserva total de albúmina intercambiable corresponde a 4.0 a 5.0 g/kg de peso corporal; 38 a 45% de esta albúmina es intravascular y gran parte del resto está en la piel. Cada día se desintegra entre 6 y 10% de la reserva intercambiable y la albúmina destruida se repone con la síntesis hepática de 200 a 400 mg/kg/día. Quizá la albúmina se traslade a zonas extravasculares mediante transporte vesicular a través de las paredes de los capilares (cap. 2). La síntesis de albúmina se regula de manera cuidadosa. Disminuye durante el ayuno y aumenta en trastornos, como la nefrosis, en la cual se pierde una cantidad excesiva de esta proteína.

HIPOPROTEINEMIA

Las concentraciones de las proteínas plasmáticas se conservan durante la inanición, hasta que las reservas proteínicas del organismo están muy mermadas. Sin embargo, en la inanición prolongada y en síndromes con malabsorción a causa de enfermedades intestinales, las cifras de proteínas plasmáticas son bajas (**hipoproteinemia**). También se encuentran reducidas en la enfermedad hepática, ya que la síntesis hepática de proteínas disminuye, y en la nefrosis, porque se pierden grandes cantidades de albúmina en la orina. El descenso de la presión oncótica del plasma permite la aparición de edema. Casi nunca hay ausencia congénita de una u otra proteína plasmática. Un ejemplo de deficiencia congénita de proteína es la modalidad congénita de la **afibrinogenemia**, caracterizada por coagulación sanguínea alterada.

HEMOSTASIA

La **hemostasia** es el proceso por el cual se forman coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados que impide la pérdida de sangre mientras ésta se mantenga en estado líquido dentro del sistema vascular. Un conjunto de mecanismos sistémicos complejos interrelacionados opera para conservar el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación.

RESPUESTA A LA LESIÓN

Cuando un vaso sanguíneo pequeño se corta o daña, la lesión inicia una serie de fenómenos (fig. 32-12) que conducen a la formación de un coágulo. Éste sella la región dañada e impide la pérdida adicional de sangre. El fenómeno inicial es la constricción del vaso y la formación de un **tapón hemostático** temporal de plaquetas, el cual comienza cuando las plaquetas se unen con la colágena y se agregan. Luego sigue la conversión del tapón en un coágulo definitivo. La constricción de una arteriola o arteria pequeña dañada tal vez sea tan intensa que se obstruya su luz, al menos por un tiempo. La vasoconstricción se debe a la serotonina y otros vasoconstrictores liberados de las plaquetas que se adhieren a las paredes de los vasos dañados.

MECANISMO DE COAGULACIÓN

La agregación reducida de plaquetas en el tapón temporal se une y se convierte en el coágulo definitivo con la **fibrina**. La formación de fibrina implica una cascada de reacciones enzimáticas y factores de coagulación numerados (cuadro 32-5). La reacción fundamental es la conversión de la proteína plasmática soluble fibrinógeno en la fibrina insoluble (fig. 32-13). El proceso incluye

CUADRO 32-6 Algunas de las proteínas sintetizadas por el hígado: actividades fisiológicas y propiedades

Nombre	Función principal	Características de fijación	Concentración en suero o plasma
Albúmina	Proteína fijadora y portadora; regulador osmótico	Hormonas, aminoácidos, esteroides, vitaminas, ácidos grasos	4 500-5 000 mg/100 ml
Orosomucoide	Incierto, tal vez participe en la inflamación		Trazas, aumenta en inflamación
Antiproteasa α_1	Inhibidora de tripsina y en general de proteasa	Proteasas en suero y secreciones hísticas	1.3-1.4 mg/100 ml
Fetoproteína α	Regulación osmótica, proteína fijadora y transportadora[a]	Hormonas, aminoácidos	Componente normal de sangre fetal
Macroglobulina α_2	Inhibidora de endoproteasas séricas	Proteasas	150-420 mg/100 ml
Antitrombina III	Inhibidora de proteasa del sistema intrínseco de coagulación	Unión 1:1 con proteasas	17-30 mg/100 ml
Ceruloplasmina	Transporte de cobre	Seis átomos de cobre/mol	15-60 mg/100 ml
Proteína C reactiva	Incierta, participa en la inflamación hística	Complemento C1q	<1 mg/dl; se eleva en inflamación
Fibrinógeno	Precursor de fibrina en la hemostasia		200-450 mg/100 ml
Haptoglobina	Fijadora, transporte de hemoglobina libre	Unión 1:1 con hemoglobina	40-180 mg/100 ml
Hemopexina	Se une con porfirinas, sobre todo con hem para su reciclado	1:1 con hem	50-100 mg/100 ml
Transferrina	Transporte de hierro	Dos átomos de hierro/mol	3.0-6.5 mg/100 ml
Apolipoproteína B	Ensamblado de partículas de lipoproteína	Portadora de lípidos	
Angiotensinógeno	Precursor del péptido presor angiotensina II		
Proteínas, factores de coagulación II, VII, IX, X	Coagulación sanguínea		20 mg/100 ml
Antitrombina C, proteína C	Inhibición de coagulación sanguínea		
Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I	Mediador de efectos anabólicos de la hormona del crecimiento	Receptor IGF-I	
Globulina fijadora de hormonas esteroides	Proteína transportadora de esteroides en sangre	Hormonas esteroideas	3.3 mg/100 ml
Globulina fijadora de tiroxina	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	1.5 mg/100 ml
Transtirretina (prealbúmina de unión tiroidea)	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	25 mg/100 ml

[a] La función de la fetoproteína α es incierta, pero por su homología estructural con la albúmina, a menudo se le asignan estas funciones.

la liberación de dos pares de polipéptidos de cada molécula de fibrinógeno. La porción restante, el **monómero de fibrina**, se polimeriza con otras moléculas del monómero para constituir la **fibrina**. Al principio, esta última es una malla laxa de hebras entrelazadas. Mediante la formación de enlaces cruzados covalentes, se convierte en un agregado apretado (estabilización). Esta última reacción es catalizada por el factor XIII activado y requiere calcio.

La conversión del fibrinógeno en fibrina es catalizada por la trombina. Ésta es una proteasa de serina formada a partir de su precursor circulante, la protrombina, por acción del factor X activado. Tiene acciones adicionales, como la activación de plaquetas, células endoteliales y leucocitos mediante receptores conocidos como activados por proteinasa, los cuales se hallan acoplados con proteína G.

El factor X se activa gracias a uno de dos sistemas, conocidos como intrínseco y extrínseco (fig. 32-13). La reacción inicial en el **sistema intrínseco** es la conversión del factor XII inactivo en el factor XII activo (XIIa). Esta activación, catalizada por el ci-

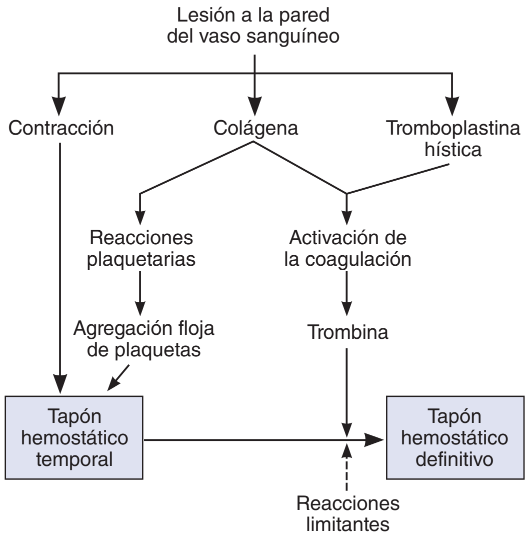

Lesión a la pared del vaso sanguíneo
Contracción
Colágena
Tromboplastina hística
Reacciones plaquetarias
Activación de la coagulación
Agregación floja de plaquetas
Trombina
Tapón hemostático temporal
Tapón hemostático definitivo
Reacciones limitantes

FIGURA 32-12 **Resumen de reacciones participantes en la hemostasia.** La flecha discontinua indica inhibición. (Modificada de Deykin D: Thrombogenesis. N Engl J Med 1967;267:622.)

ninógeno de alto peso molecular y la calicreína (cap. 33), puede producirse *in vitro* si se expone la sangre al vidrio o, *in vivo,* a causa de las fibras de colágena subyacentes al endotelio. Luego, el factor XIIa activa al factor XI, y el factor XI hace lo propio con el IX. El factor IXa forma un complejo con el factor VIIIa, que se estimula cuando se separa del factor de von Willebrand. El complejo de IXa y VIIIa activa al factor X. Los fosfolípidos de las plaquetas (PL) agregadas y el calcio son necesarios para la activación completa del factor X. El **sistema extrínseco** es accionado por la liberación de tromboplastina hística, una mezcla de proteína y fosfolípido que activa al factor VII. La tromboplastina hística y el factor VII estimulan los factores IX y X. En presencia de plaquetas, calcio y factor V, el factor X activado cataliza la conversión de protrombina en trombina. La vía extrínseca se inhabilita por un **inhibidor de la vía del factor hístico** que forma una estructura cuaternaria con la tromboplastina (TPL) hística, el factor VIIa y el factor X activado.

MECANISMOS DE ANTICOAGULACIÓN

In vivo, la tendencia de la sangre a coagularse está equilibrada por reacciones que impiden esto dentro de los vasos sanguíneos, las cuales desintegran cualquier coágulo que se forme o ambas acciones. Estas reacciones incluyen la interacción entre el efecto agregante plaquetario del tromboxano A_2 y el efecto antiagregante de la prostaciclina, lo cual induce la formación de coágulos en el sitio cuando se lesiona un vaso sanguíneo, pero mantiene la luz vascular libre de dichos coágulos (cap. 33 y recuadro clínico 32-3).

La **antitrombina III** es un inhibidor de la proteasa circulante que se une con proteasas de serina en el sistema de coagulación, lo cual bloquea su actividad como factores de coagulación. Esta unión se facilita por la **heparina**, un anticoagulante natural que es una mezcla de polisacáridos sulfatados con peso molecular promedio entre 15 000 y 18 000. Los factores de coagulación inhibidos son las formas activas de los factores IX, X, XI y XII.

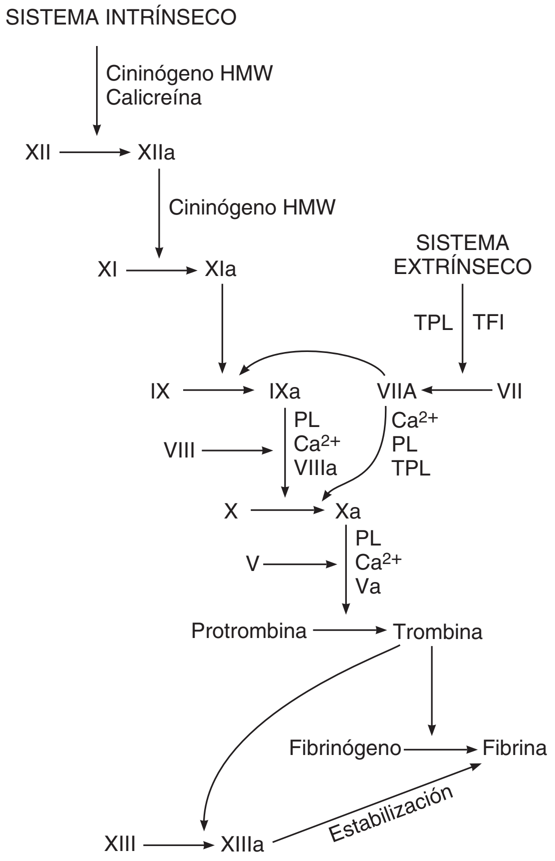

SISTEMA INTRÍNSECO
Cininógeno HMW
Calicreína
XII
XIIa
Cininógeno HMW
XI
XIa
SISTEMA EXTRÍNSECO
TPL
TFI
IX
IXa
VIIA
VII
VIII
PL
Ca2+
VIIIa
Ca2+
PL
TPL
X
Xa
V
PL
Ca2+
Va
Protrombina
Trombina
Fibrinógeno
Fibrina
Estabilización
XIII
XIIIa

FIGURA 32-13 **Mecanismo de coagulación.** a, indica la forma activa del factor de coagulación; TPL, tromboplastina hística; TFI, inhibidor de la vía del factor hístico. Para otras abreviaturas, véase el cuadro 32-5.

El endotelio de los vasos sanguíneos también posee una función activa para prevenir la extensión de los coágulos. Todas las células endoteliales, salvo las de la microcirculación cerebral, tienen **trombomodulina** en su superficie, una proteína que se une con trombina. En la sangre circulante, esta última es un procoagulante que estimula los factores V y VIII, pero cuando se une con trombomodulina, se convierte en anticoagulante, ya que el complejo trombomodulina-trombina activa la proteína C (fig. 32-14). La proteína C activada, junto con su cofactor la proteína S, desactiva los factores V y VIII, y hace lo mismo con un inhibidor del activador hístico del plasminógeno, lo cual aumenta la formación de plasmina.

La **plasmina** (**fibrinolisina**) es el componente activo del **sistema del plasminógeno** (**fibrinolítico**) (fig. 32-14). Esta enzima destruye la fibrina y el fibrinógeno, con generación de productos de desintegración del fibrinógeno (FDP), los cuales inhiben a la trombina. La plasmina se forma a partir de su precursor inactivo, plasminógeno, por acción de la trombina y el **activador hístico del plasminógeno** (**t-PA**). También se activa con el **activador del plasminógeno tipo urocinasa** (**u-PA**). Si se elimina el gen para t-PA o para u-PA en ratones, ocurre cierto depósito de fibrina y la lisis del coágulo se torna más lenta. Sin embargo, cuando se suprimen ambos, hay un extenso depósito espontáneo de fibrina.

El plasminógeno humano consiste en una cadena pesada de 560 aminoácidos y una cadena ligera de 241 aminoácidos. La cadena pesada, con glutamato en su extremo amino, se halla plegada en cinco estructuras redondas, cada una sostenida por tres enlaces disulfuro (fig. 32-15). Estos círculos se denominan

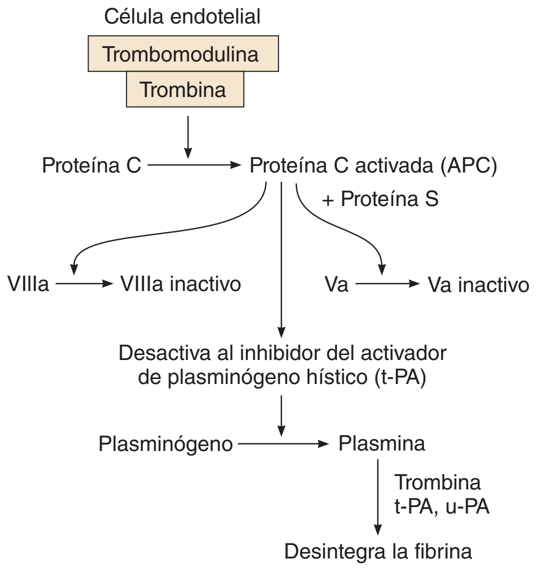


FIGURA 32-14 **Sistema fibrinolítico y su regulación por la proteína C.**

kringles (rosquillas) por su parecido con una galleta danesa del mismo nombre. Los *kringles* son sitios para unión con lisina, mediante los cuales la molécula se une con fibrina y otras proteínas de la coagulación; también se encuentran en la protrombina. El plasminógeno se convierte en plasmina activa cuando el activador hístico del plasminógeno hidroliza el enlace entre la arginina en la posición 560 y la valina en la posición 561.

Los receptores para plasminógeno están situados en la superficie de muchos tipos celulares distintos y son abundantes en las células endoteliales. Cuando el plasminógeno se une a sus receptores, se activa; por ello, las paredes vasculares intactas se hallan provistas de un mecanismo que desalienta la formación de coágulos.

Ahora, el activador hístico del plasminógeno se produce con técnicas de DNA recombinante para uso clínico en el infarto miocárdico y la apoplejía. La estreptocinasa, una enzima bacteriana, también posee efecto fibrinolítico y se utiliza en el tratamiento del infarto de miocardio temprano (cap. 34).

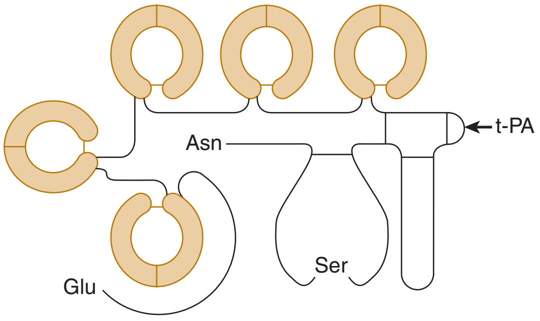


FIGURA 32-15 **Estructura del plasminógeno humano.** Nótese la glutamina (Glu) en el extremo amino, la asparagina (Asn) en el extremo carboxil y cinco estructuras circulares de forma única (rosquillas). La hidrólisis por acción del activador hístico del plasminógeno (t-PA) donde indica la flecha, separa la cadena ligera del extremo carboxil de la cadena pesada en el extremo amino, pero deja intactos los enlaces disulfuro. Esto activa la molécula. Ser, serina. (Modificada con autorización de Bachman F, en: *Thrombosis and Hemostasis*. Verstraete M et al. [eds.] Leuven University Press, 1987.)

RECUADRO CLÍNICO 32-3

Anomalías en la hemostasia

Además de las alteraciones en la coagulación por trastornos plaquetarios, las enfermedades hemorrágicas pueden producirse por deficiencias selectivas en la mayoría de los factores de coagulación (cuadro 32-7).

La hemofilia A, la cual se debe a la deficiencia del factor VIII, es relativamente frecuente. La enfermedad se ha tratado con preparaciones ricas en factor VIII elaboradas a partir de plasma o, en fechas más recientes, con factor VIII producido por medio de técnicas recombinantes de DNA. De igual modo, la deficiencia del factor de von Willebrand causa un trastorno hemorrágico (enfermedad de von Willebrand) porque reduce la adhesión plaquetaria y disminuye la concentración plasmática de factor VIII. El trastorno puede ser congénito o adquirido.

La molécula grande de von Willebrand se somete a división, con desactivación consecuente, por acción de la metaloproteinasa plasmática ADAM 13 en regiones vasculares, en las cuales el estrés en cizalla líquida es intenso. Por último, cuando disminuye la absorción de vitamina K junto con la absorción de otras vitaminas liposolubles (cap. 27), las deficiencias resultantes en los factores de coagulación pueden inducir el desarrollo de una tendencia hemorrágica significativa.

La formación de coágulos dentro de los vasos sanguíneos se conoce como **trombosis** para distinguirla de la coagulación extravascular normal de la sangre. Las trombosis constituyen un problema médico importante. Su incidencia es muy elevada cuando el flujo sanguíneo es lento, ya que esta lentitud hace posible la acumulación de los factores de coagulación activados en lugar de eliminarse. Las trombosis también ocurren en vasos con daño de la túnica íntima por placas ateroescleróticas y en áreas dañadas del endocardio. A menudo aquéllas ocluyen el suministro arterial de los órganos en los que se forman y, a veces, se desprenden fragmentos del trombo (**émbolos**) que viajan en la corriente sanguínea a sitios distantes, donde dañan otros órganos.

Un ejemplo es la obstrucción de la arteria pulmonar o sus ramas por trombos formados en las venas de las piernas (**embolia pulmonar**). La ausencia congénita de proteína C causa coagulación intravascular descontrolada y, por lo general, muerte en la infancia. Si este trastorno se diagnostica y se inicia el tratamiento, desaparece la anomalía en la coagulación. La resistencia a la proteína C activada es otra causa de trombosis y este trastorno es frecuente, se debe a una mutación puntual en el gen para el factor V, la cual impide que la proteína C activada desactive al factor. Con menor frecuencia, las mutaciones en la proteína S y la antitrombina III incrementan la incidencia de trombosis.

La **coagulación intravascular diseminada** es otra complicación grave de la sepsis, la lesión extensa de los tejidos y otras enfermedades en las cuales se deposita fibrina en el sistema vascular; hay trombosis de muchos vasos pequeños y medianos. El aumento en el consumo de plaquetas y factores de coagulación origina hemorragia al mismo tiempo.

Parece que la causa del trastorno es el aumento en la producción de trombina por el incremento en la actividad de la tromboplastina, sin la acción adecuada de la vía inhibidora del factor hístico.

CUADRO 32-7 Ejemplos de enfermedades causadas por deficiencias de factores de coagulación

Deficiencia de factor	Síndrome clínico	Causa
I	Afibrinogenemia	Agotamiento durante el embarazo con separación prematura de placenta, también es congénita (infrecuente)
II	Hipoprotrombinemia (tendencia hemorrágica en hepatopatía)	Descenso en la síntesis hepática, casi siempre consecutivo a deficiencia de vitamina K
V	Parahemofilia	Congénita
VII	Hipoconvertinemia	Congénita
VIII	Hemofilia A (hemofilia clásica)	Alteración congénita por varias anomalías en el gen del cromosoma X que codifica el factor VIII; por tanto, la enfermedad se hereda como rasgo ligado al género
IX	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)	Congénita
X	Deficiencia de factor de Stuart-Prower	Congénita
XI	Deficiencia de PTA	Congénita
XII	Rasgo Hageman	Congénito

PTA, antecedente de tromboplastina en plasma.

ANTICOAGULANTES

Como se indicó antes, la heparina es un anticoagulante natural que facilita la acción de la antitrombina III. Se han producido fragmentos de bajo peso molecular con un peso molecular promedio de 5 000 a partir de la heparina completa; estas heparinas de bajo peso molecular se usan cada vez más en la clínica porque su vida media es más prolongada y tienen una respuesta anticoagulante más predecible comparada con la de la heparina no fraccionada. La proteína muy alcalina protamina forma un complejo irreversible con la heparina y se usa en clínica para neutralizar este anticoagulante.

In vivo, una concentración plasmática de calcio lo bastante baja para interferir con la coagulación sanguínea es incompatible con la vida, pero *in vitro*, la coagulación puede obstaculizarse si se elimina el calcio de la sangre mediante la adición de sustancias, como los oxalatos, los cuales forman sales insolubles con el calcio, o **agentes quelantes**, que se unen con Ca^{2+}. Los derivados cumarínicos, como **dicumarol** y **warfarina** también son anticoagulantes eficaces. Impiden la acción de la vitamina K, la cual constituye un cofactor necesario para la enzima que cataliza la conversión de residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ. Seis de las proteínas participantes en la coagulación requieren conversión de varios residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ antes de liberarse a la circulación; por ello, las seis son dependientes de la vitamina K. Estas proteínas corresponden a los factores II (protrombina), VII, IX y X, proteína C y proteína S (véase antes).

LINFA

La linfa es el líquido hístico que ingresa a los vasos linfáticos. Drena en la sangre venosa a través del conducto torácico y el conducto linfático derecho. Contiene factores de coagulación y se coagula cuando se deja reposar *in vitro*. En la mayoría de las ubicaciones, también posee proteínas que cruzan las paredes capilares y regresan a la sangre a través de la linfa. Por lo general, su contenido proteínico es menor que el del plasma, el cual contiene casi 7 g/100 ml, pero el contenido proteínico de la linfa varía según la región que drene (cuadro 32-8). Las grasas insolubles en agua se absorben en el intestino hacia los linfáticos y después de una comida, la linfa del conducto torácico es lechosa por su alto contenido de grasa (cap. 27). Los linfocitos entran en la circulación, en especial a través de los vasos linfáticos, y existen cantidades apreciables de linfocitos en la linfa del conducto torácico.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA CIRCULACIÓN

En esta sección, se describen primero los dos tipos principales de células que conforman los vasos sanguíneos y luego la manera en que están dispuestas en los diversos tipos de vasos que satisfacen las necesidades de la circulación.

ENDOTELIO

El endotelio se halla entre la sangre circulante y las túnicas media y adventicia de los vasos sanguíneos; las células endoteliales constituyen un órgano grande e importante. Responden a los cambios en el flujo, el estiramiento, las diversas sustancias circulantes y los mediadores inflamatorios. Secretan reguladores del crecimiento y sustancias vasoactivas (véase más adelante y cap. 33).

CUADRO 32-8 Contenido aproximado probable de linfa en seres humanos

Fuente de linfa	Contenido proteínico (g/100 ml)
Plexo coroideo	0
Cuerpo ciliar	0
Músculo esquelético	2
Piel	2
Pulmones	4
Tubo digestivo	4.1
Corazón	4.4
Hígado	6.2

Mayoría de datos obtenidos de JN Diana.

MÚSCULO LISO VASCULAR

El músculo liso de las paredes vasculares ha sido una de las formas más estudiadas del músculo liso visceral por su importancia en la regulación de la presión sanguínea y la hipertensión. Las membranas de las células musculares contienen varios tipos de conductos para iones potasio, calcio y cloruros. La contracción se produce sobre todo por el mecanismo de la cadena ligera de miosina descrito en el capítulo 5. Sin embargo, el músculo liso vascular también conserva las contracciones prolongadas que determinan el tono vascular. Tal vez estas contracciones se deban en parte al mecanismo de cerrojo-puente (cap. 5), pero quizá participen asimismo otros factores. En la figura 32-16, se muestran algunos de los mecanismos moleculares que parecen participar en la contracción y la relajación.

Las células musculares lisas vasculares representan un ejemplo interesante de la forma en que las concentraciones altas y bajas de iones calcio en el citosol pueden tener efectos distintos, incluso opuestos (cap. 2). En estas células, la entrada de calcio por los conductos del mismo activados por medio de voltaje, genera un aumento difuso en los iones calcio citosólicos, el cual inicia también la liberación de dichos iones del retículo sarcoplásmico a través de receptores para rianodina (cap. 5), y la concentración local elevada de calcio producida por estas centellas de iones calcio aumenta la actividad de los **conductos de potasio activados por calcio** en la membrana celular. Éstos se conocen también como *big K* o **conductos BK** porque el flujo de potasio a través de ellos es muy alto. El aumento en la entrada de potasio incrementa el potencial de membrana, lo cual desactiva los conductos de calcio activados por voltaje y se produce relajación. El sitio de acción de las centellas de iones calcio es la subunidad β_1 del conducto BK y los ratones, en los cuales se elimina esta subunidad, desarrollan aumento del tono vascular y la presión sanguínea. Por tanto, es obvio que la sensibilidad de la subunidad β_1 a las centellas de iones calcio tiene una función importante en el control del tono vascular.

ARTERIAS Y ARTERIOLAS

Las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos se listan en el cuadro 32-9. Las paredes de las arterias están formadas por una capa externa de tejido conjuntivo, la adventicia; una túnica intermedia de músculo liso, la media, y una capa interna, la íntima, constituida por el endotelio y el tejido conjuntivo subyacente (fig. 32-17). Las paredes de la aorta y otras arterias de diámetro amplio muestran una cantidad relativamente grande de tejido elástico, localizado sobre todo en las láminas elásticas interna y externa. Éstas se estiran durante la sístole y se contraen sobre la sangre en la diástole. Las paredes de las arteriolas presentan menos tejido elástico, pero mucho más tejido muscular liso. El músculo se encuentra inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas, las cuales funcionan como constrictoras y, en algunos casos, por fibras colinérgicas, que dilatan los vasos. Las

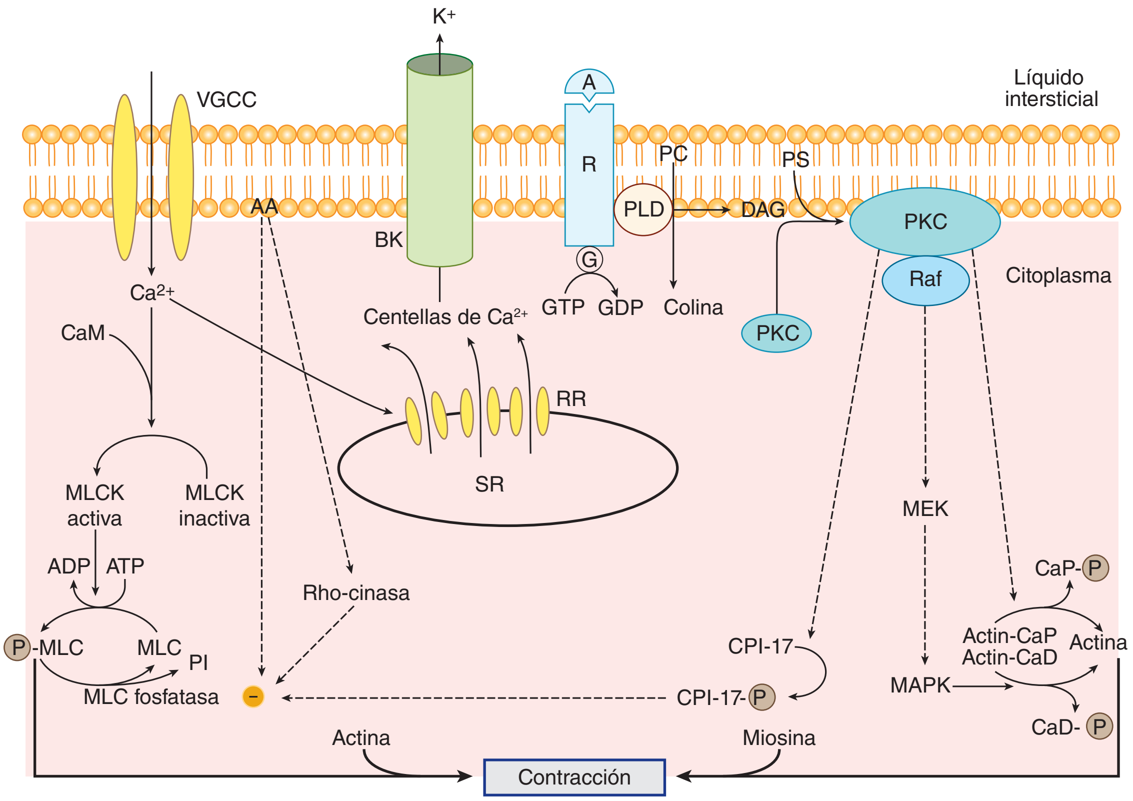


FIGURA 32-16 Algunos de los mecanismos establecidos y postulados que participan en la contracción y la relajación del músculo liso vascular. A, agonista; AA, ácido araquidónico; BK, conducto de K^+ activado por Ca^{2+}; G, proteína G heterotrimérica; MLC, cadena ligera de miosina; MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina; PLD, fosfolipasa D; R, receptor; SF, retículo sarcoplásmico; VGCC, conducto de Ca^{2+} activado por voltaje; RR, receptores para rianodina. Para otras abreviaturas, véase el capítulo 2 y el Apéndice. (Modificada de Khahl R: Mechanisms of vascular smooth muscle contraction. Council for High Blood Pressure Newsletter, Spring, 2001.)

CUADRO 32-9 Características de varios tipos de vasos sanguíneos en los seres humanos

			Todos los vasos de cada tipo	
Vaso	**Diámetro de la luz**	**Grosor de pared**	**Área transversal aproximada (cm^2)**	**Porcentaje de volumen sanguíneo contenido[a]**
Aorta	2.5 cm	2 mm	4.5	2
Arteria	0.4 cm	1 mm	20	8
Arteriola	30 μm	20 μm	400	1
Capilar	5 μm	1 μm	4 500	5
Vénula	20 μm	2 μm	4 000	54
Vena	0.5 cm	0.5 mm	40	
Vena cava	3 cm	1.5 mm	18	

[a] En los vasos sistémicos, hay 12% más en el corazón y 18% más en la circulación pulmonar.

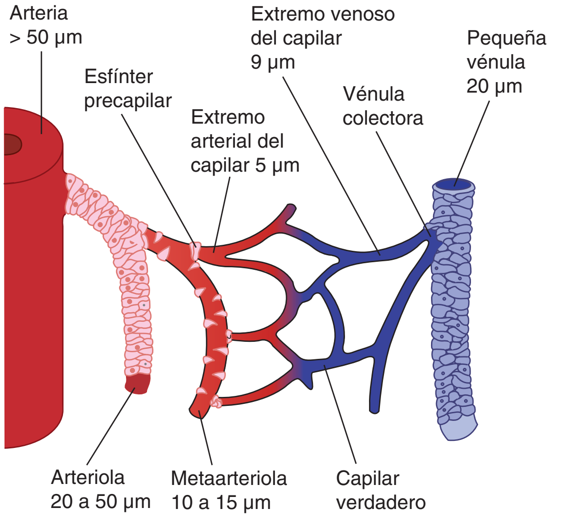


FIGURA 32-18 **Microcirculación.** Las arteriolas dan origen a metaarteriolas, las cuales a su vez generan a los capilares. Estos últimos drenan las vénulas mediante vénulas colectoras cortas. Las paredes de las arterias, las arteriolas y las pequeñas vénulas contienen cantidades relativamente grandes de músculo liso. Son células musculares lisas dispersas en las paredes de las metaarteriolas, y las aberturas de los capilares están flanqueadas por esfínteres precapilares musculares. También se muestran los diámetros de los diversos vasos. (Por cortesía de JN Diana.)

arteriolas son el principal sitio de resistencia al flujo sanguíneo, y los pequeños cambios en su calibre causan grandes cambios en la resistencia periférica total.

CAPILARES

Las arteriolas se dividen en vasos más pequeños con paredes musculares, a veces llamados **metaarteriolas**; éstas a su vez alimentan a los capilares (fig. 32-18). Por el lado proximal, las aberturas de los capilares están rodeadas por diminutos músculos lisos, los **esfínteres precapilares**. No se sabe aún si las metaarteriolas están inervadas, parece que los esfínteres precapilares, no. Sin embargo, está claro que responden a sustancias vasoconstrictoras locales o circulantes. Los capilares miden cerca de 5 μm de diámetro en el extremo arterial y 9 μm en el extremo venoso. Cuando los esfínteres se dilatan, el diámetro de los capilares es apenas suficiente para permitir que los eritrocitos penetren "de uno en fondo". Conforme pasan por los capilares, los eritrocitos adquieren forma de dedal o paracaídas, el flujo empuja el centro más que los bordes. Parece que esta configuración se debe sólo a la presión en el centro del vaso, ya sea que los bordes del eritrocito estén o no en contacto con las paredes capilares.

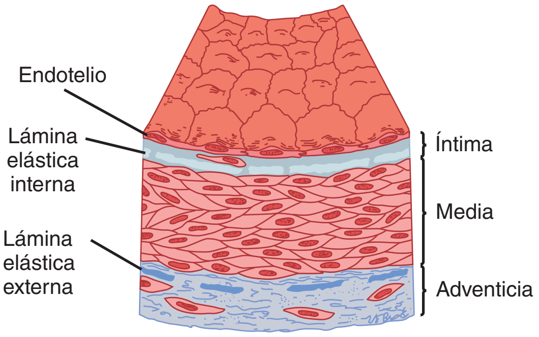


FIGURA 32-17 **Estructura de una arteria muscular normal.** (Con autorización a partir de Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976;295:369.)

El área total de todas las paredes capilares del cuerpo es mayor de 6 300 m^2 en el adulto. Las paredes que miden 1 μm de grosor, están formadas por una sola capa de células endoteliales. La estructura de las paredes varía de un órgano a otro. En muchos lechos capilares, incluidos los de los músculos esquelético, cardiaco y liso, las uniones entre las células endoteliales (fig. 32-19) permiten el paso de moléculas de hasta 10 nm de diámetro. También parece que el plasma y sus proteínas disueltas son captadas por endocitosis, transportadas a través de las células endoteliales y descargadas por exocitosis (**transporte vesicular**; cap. 2). Sin embargo, este proceso puede explicar sólo una pequeña parte del transporte a través del endotelio. En el cerebro, los capilares se parecen a los del músculo, pero las uniones entre las células endoteliales son más herméticas y el transporte a través de ellas se limita sobre todo a las moléculas pequeñas. En la mayoría de las glándulas endocrinas, las vellosidades intestinales y partes de los riñones, el citoplasma de las células endoteliales se atenúa para formar brechas llamadas **fenestraciones**. Éstas miden 20 a 100 nm de diámetro y permiten el paso de moléculas más grandes, aunque parecen estar cerradas por una membrana delgada. Sin embargo, existe una excepción en el hígado, donde los capilares sinusoidales son en extremo porosos, el endotelio es discontinuo y hay brechas entre las células endoteliales que no se cierran con membranas (fig. 29-2). Algunas de las brechas miden 600 nm de diámetro, otras pueden ser de hasta 3 000 nm.

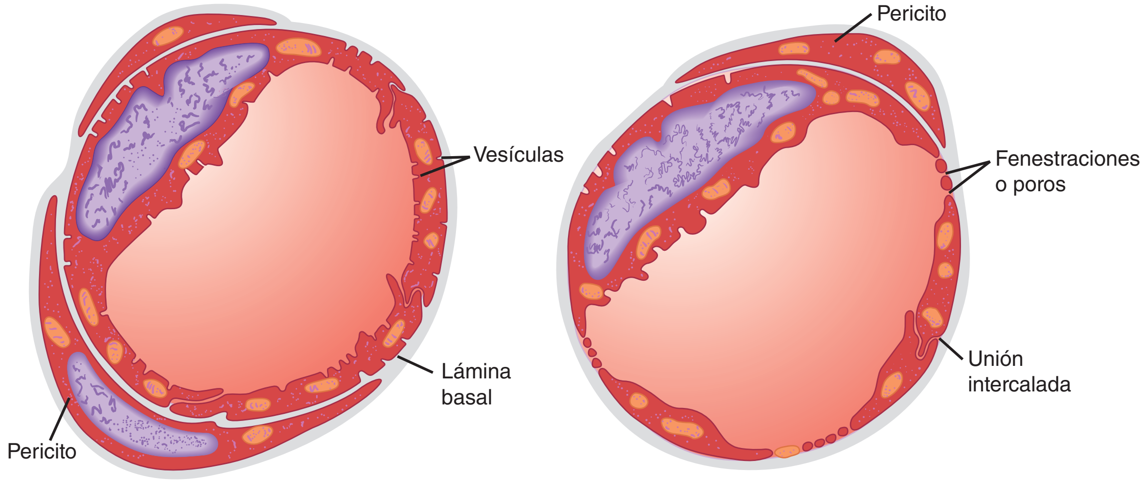


FIGURA 32-19 **Cortes transversales de capilares. Izquierda:** tipo de capilar que se encuentra en el músculo. **Derecha:** tipo fenestrado de capilar. (Con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, Textbook of Histology*, 11th ed. Saunders, 1986.)

Por ende, hacen posible el paso de grandes moléculas, incluidas las proteínas plasmáticas, lo cual es importante para la función hepática (cap. 29). En el cuadro 32-10, se resume la permeabilidad de los capilares en diversas partes del cuerpo, expresadas desde el punto de vista de su conductividad hidráulica.

Los capilares y las vénulas poscapilares tienen **pericitos** alrededor de las células endoteliales (fig. 32-19). Estas células muestran prolongaciones largas que envuelven los vasos, las cuales son contráctiles y liberan gran variedad de agentes vasoactivos. También sintetizan y descargan elementos constitutivos de la membrana basal y la matriz extracelular. Parece que una de sus actividades fisiológicas es la regulación del flujo a través de las uniones entre las células endoteliales, sobre todo en presencia de inflamación. Tienen una relación estrecha con las células mesangiales de los glomérulos renales (cap. 38).

CUADRO 32-10 **Conductividad hidráulica de capilares en varias partes del organismo**

Órgano	Conductividad[a]	Tipo de endotelio
Cerebro (excepto órganos circunventriculares)	3	
Piel	100	Continuo
Músculo esquelético	250	
Pulmones	340	
Corazón	860	
Tubo digestivo (mucosa intestinal)	13 000	
		Fenestrado
Glomérulo en los riñones	15 000	

[a] Las unidades de la conductividad son 10^{-} 13 cm^{3} s^{-1} dina^{-1}.

Datos por cortesía de JN Diana.

LINFÁTICOS

Los linfáticos sirven para recolectar el plasma y sus constituyentes que salieron de los capilares al espacio intersticial. Permiten el drenaje de los tejidos corporales a través de un sistema de vasos que confluyen y al final llegan a las venas subclavia izquierda y derecha, en su unión con las venas yugulares internas respectivas. Los vasos linfáticos tienen válvulas y cruzan ganglios linfáticos en su trayecto. La ultraestructura de los vasos linfáticos pequeños difiere de la de los capilares en varios detalles: no hay fenestraciones visibles en el endotelio linfático; existe muy poca lámina basal bajo el endotelio, y las uniones entre las células endoteliales están abiertas, sin conexiones herméticas entre las células.

ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

En los dados de las manos, las palmas y los lóbulos de las orejas, hay conductos cortos que conectan las arteriolas con las vénulas, lo cual evita el paso por los capilares. Estas **anastomosis arteriovenosas (A-V)** o **derivaciones** tienen paredes musculares y gruesas, con inervación abundante, tal vez de fibras nerviosas vasoconstrictoras.

VÉNULAS Y VENAS

Las paredes de las vénulas son sólo un poco más gruesas que las de los capilares. Las paredes de las venas también son delgadas y fáciles de distender. Contienen relativamente poco músculo liso, pero se produce una vasoconstricción considerable por la actividad de los nervios noradrenérgicos que llegan a las venas y por los vasoconstrictores circulantes, como las endotelinas. Las variaciones en el tono venoso son importantes en los ajustes circulatorios.

La íntima de las venas de las extremidades está plegada a intervalos para formar **válvulas venosas**, las cuales previenen el flujo retrógrado. La manera como funcionan estas válvulas fue demostrada por primera vez por William Harvey en el siglo XVII. No hay válvulas en las venas muy pequeñas, las venas grandes ni en las del cerebro o las vísceras.

ANGIOGÉNESIS

Cuando los tejidos crecen, los vasos sanguíneos deben proliferar para que el tejido mantenga un suministro sanguíneo normal. Por tanto, la angiogénesis, formación de vasos sanguíneos nuevos, es importante durante la vida fetal y el crecimiento hasta la edad adulta. También es relevante en la adultez para procesos como cicatrización de heridas, formación del cuerpo amarillo después de la ovulación y desarrollo del nuevo endometrio luego de la menstruación. En situaciones anómalas, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral; si los tumores no desarrollan un suministro sanguíneo, no crecen.

Durante el desarrollo embrionario se forma una red de capilares permeables en los tejidos a partir de angioblastos; este proceso a veces se denomina **vasculogénesis**. Después, los vasos se ramifican a partir de los vasos cercanos, se unen con los capilares y les aportan músculo liso, lo cual hace posible su maduración. Se presume que la angiogénesis es similar en los adultos, pero consiste en la formación de nuevos vasos mediante la ramificación a partir de vasos ya existentes y no de angioblastos.

Muchos factores participan en la angiogénesis. Un compuesto clave es la proteína **factor de crecimiento endotelial vascular** (**VEGF**). Se conocen múltiples isoformas de este factor, y hay tres receptores para él, los cuales son tirosinas cinasas, que en algunos tipos celulares también cooperan con correceptores no cinasa conocidos como neuropilinas. En apariencia, el factor de crecimiento endotelial vascular es el principal encargado de la vasculogénesis, mientras el crecimiento de nuevos vasos que conectan con la red capilar inmadura está regulado por otros factores aún no identificados. Algunas de las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores quizá tengan una función más importante en la formación de vasos linfáticos (**linfangiogénesis**) que en la de vasos sanguíneos.

En los últimos años, las acciones de dicho factor y los factores relacionados han recibido mucha atención por la necesidad de la angiogénesis en el desarrollo tumoral. Los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular y otros inhibidores de la angiogénesis ya se usan en la práctica clínica como tratamientos coadyuvantes para muchas neoplasias malignas, y también están en proceso de prueba como agentes de primera elección.

CONSIDERACIONES BIOFÍSICAS PARA LA FISIOLOGÍA CIRCULATORIA

FLUJO, PRESIÓN Y RESISTENCIA

La sangre siempre fluye, por supuesto, de áreas de alta presión a otras de baja presión, salvo en algunas situaciones en las que el momento sostiene transitoriamente el flujo (fig. 31-3). En general, la relación entre flujo promedio, presión media y resistencia en los vasos sanguíneos es análoga a la relación entre la corriente, la fuerza electromotriz y la resistencia en un circuito eléctrico expresado en la ley de Ohm:

$$\text{Corriente (I)} = \frac{\text{Fuerza electromotriz (E)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

$$\text{Flujo (F)} = \frac{\text{Presión (P)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

El flujo en cualquier parte del sistema vascular es igual a la **presión de perfusión efectiva** en esa porción dividida entre la **resistencia**. Dicha presión corresponde a la presión intraluminal promedio en el extremo arterial, menos la presión media en el extremo venoso. Las unidades de resistencia (presión dividida por flujo) son las dinas·s/cm^5. Para no tratar con unidades tan complejas, la resistencia en el sistema cardiovascular a veces se expresa en **unidades R**, las cuales se obtienen al dividir la presión en milímetros de mercurio (mmHg) por el flujo en mililitros por segundo (ml/s) (cuadro 34-1). Por ejemplo, si la presión aórtica media es de 90 mmHg y el gasto ventricular izquierdo de 90 ml/s, la resistencia periférica total es

$$\frac{90\ \text{mmHg}}{90\ \text{ml/s}} = 1\ \text{unidad R}$$

MÉTODOS PARA MEDIR EL FLUJO SANGUÍNEO

El flujo sanguíneo puede medirse mediante el cateterismo de un vaso sanguíneo, pero esto tiene limitaciones obvias. Por tanto, se perfeccionaron varios dispositivos incruentos para medir el flujo. Lo más frecuente es cuantificar la velocidad sanguínea con **medidores de flujo Doppler**. Se emiten ondas ultrasónicas en dirección diagonal hacia un vaso, y las ondas reflejadas por los eritrocitos y los leucocitos son captadas por un sensor corriente abajo. La frecuencia de las ondas reflejadas es mayor por una cantidad proporcional a la velocidad de flujo hacia el sensor debido al efecto Doppler.

Los métodos indirectos para medir el flujo sanguíneo de varios órganos en los seres humanos incluyen adaptaciones de las técnicas de Fick y de dilución del indicador descritas en el capítulo 31. Un ejemplo es el uso del método de N_2O de Kety para medir el flujo sanguíneo cerebral (cap. 34). Otro es la determinación del flujo sanguíneo renal con la medición de la eliminación del ácido *para*-aminohipúrico (cap. 38). Se ha obtenido una cantidad considerable de datos sobre el flujo sanguíneo en las extremidades por medio de **pletismografía** (fig. 32-20). El antebrazo, por ejemplo, se sella en una cámara impermeable (**pletismógrafo**). Los cambios en el volumen del antebrazo expresan los cambios en la cantidad de sangre y líquido intersticial que contiene; éstos desplazan el agua y tal desplazamiento se evalúa con un medidor de volumen. Cuando se ocluye el drenaje venoso del antebrazo, la velocidad de aumento en el volumen del antebrazo está en función del flujo sanguíneo arterial (**pletismografía por oclusión venosa**).

APLICABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS FÍSICOS AL FLUJO EN LOS VASOS SANGUÍNEOS

A menudo se han usado los principios físicos y las ecuaciones que describen el comportamiento de los fluidos perfectos en tubos rígidos para explicar de modo indiscriminado el comportamiento de la sangre en los vasos sanguíneos. Estos últimos no son tubos rígidos y la sangre no es un fluido perfecto, sino un sistema de dos fases, líquido y células. Por tanto, el comportamiento de la circulación se desvía, a veces mucho, de lo esperado según estos principios. Sin embargo, los principios físicos son

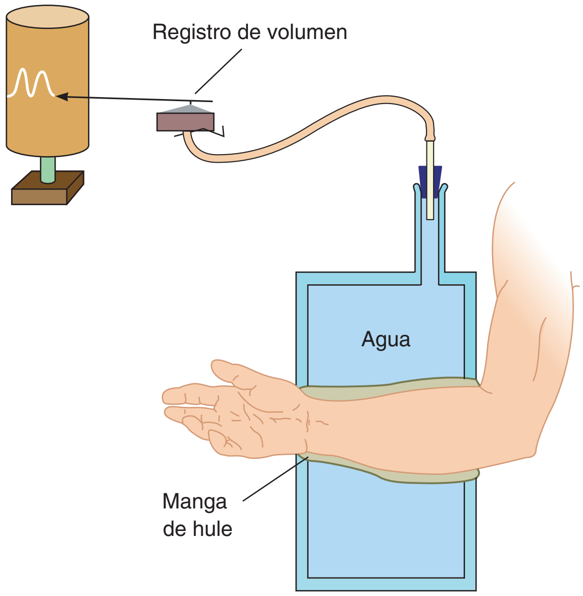


FIGURA 32-20 **Pletismografía.**

valiosos cuando se usan como ayuda para comprender lo que ocurre en el cuerpo.

FLUJO LAMINAR

En estados normales, el flujo de sangre en los vasos sanguíneos rectos, como el flujo de líquidos en tubos rígidos estrechos, es **laminar**. Dentro de los vasos sanguíneos, una capa infinitamente delgada de sangre en contacto con la pared del vaso no se mueve. La siguiente capa dentro del vaso presenta velocidad baja; la siguiente, una velocidad mayor y así continúa, de manera que la velocidad alcanza su grado máximo en el centro de la corriente (fig. 32-21). El flujo laminar ocurre a velocidades hasta cierta **velocidad crítica**. Cuando se alcanza ésta o una mayor, el flujo es turbulento. El flujo laminar es silencioso, el turbulento crea sonidos.

La probabilidad de turbulencia también se relaciona con el diámetro del vaso y la viscosidad sanguínea. Tal vez esto pueda expresarse mediante la proporción entre las fuerzas de inercia y las viscosas de la siguiente manera:

$$\text{Re} = \frac{\rho D\dot{V}}{\eta}$$

donde Re es el número de Reynolds, según el apellido del investigador que describió la relación; ρ es la densidad del fluido; D es el diámetro del tubo en consideración; $\dot{V}$ es la velocidad del flujo y η es la viscosidad del fluido. Mientras mayor sea el valor de Re, mayor es la probabilidad de turbulencia. Cuando D se mide en cm, $\dot{V}$ está en cm/s^{-1} y η en poises (unidades de viscosidad); por lo general, el flujo no es turbulento si Re es menor de 2 000. Cuando Re es mayor de 3 000, casi siempre hay turbulencia. El flujo laminar puede alterarse en los puntos de ramificación de las arterias, y la turbulencia resultante aumenta la probabilidad de que se depositen placas ateroescleróticas. De igual manera, la constricción de una arteria aumenta la velocidad del flujo sanguíneo al pasar por la constricción, lo cual origina turbulencia y sonido más allá del estrechamiento (fig. 32-22). Los ejemplos son los soplos escuchados sobre las arterias constreñidas por placas ateroescleróticas y los sonidos de Korotkoff que se oyen cuando se mide la presión sanguínea (véase más adelante).

En los seres humanos, a veces se rebasa la velocidad crítica en la aorta ascendente y en el nivel máximo de la expulsión sistólica, pero por lo regular se rebasa sólo cuando hay estrechamiento de una arteria. La turbulencia aparece más a menudo en la anemia porque la viscosidad sanguínea es menor. Ésta puede ser la explicación de los soplos sistólicos frecuentes en la anemia.

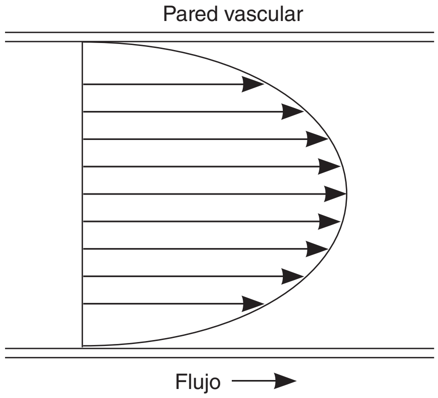


FIGURA 32-21 **Diagrama de las velocidades de láminas concéntricas de un líquido viscoso que fluye en un tubo, ilustra la distribución parabólica de las velocidades.**

CIZALLAMIENTO Y ACTIVACIÓN GÉNICA

El flujo sanguíneo crea una fuerza sobre el endotelio que es paralela al eje longitudinal del vaso. Este **cizallamiento** (γ) es proporcional a la viscosidad (η) multiplicada por el índice de cizalla

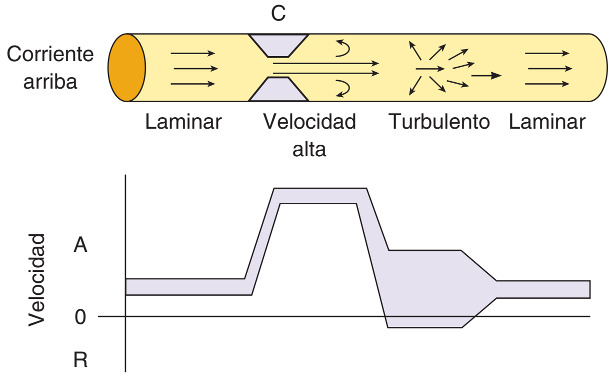


FIGURA 32-22 **Arriba:** efecto de la constricción (C) en el perfil de velocidades en un vaso sanguíneo. Las flechas indican la dirección de los componentes de velocidad y su longitud es proporcional a su magnitud. **Abajo:** intervalo de velocidades en cada punto a lo largo del vaso. En el área de turbulencia, hay muchas velocidades anterógradas (A) y algunas retrógradas (R) diferentes. (Modificada con autorización de Richards KE: Doppler echocardiography in diagnosis and quantification of vascular disease. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1987;56:43. Con autorización de la American Heart Association.)

CUADRO 32-11 Genes en células endoteliales de seres humanos, bovinos y conejos que se afectan por el estrés en cizalla, y factores de transcripción implicados[a]

Gen	Factores de transcripción
Endotelina-1	AP-1
VCAM-1	AP-1, NF-κB
ACE	SSRE, AP-1, Egr-1
Factor hístico	SP1, Egr-1
TM	AP-1
PDGF-α	SSRE, Egr-1
PDGF-β	SSRE
ICAM-1	SSRE, AP-1, NF-κB
TGF-β	SSRE, AP-1, NF-κB
Egr-1	SRE
c-fos	SSRE
c-jun	SSRE, AP-1
NOS 3	SSRE, AP-1, NF-κB
MCP-1	SSRE, AP-1, NF-κB

[a] El significado de los acrónimos se presenta en el Apéndice.

Modificado a partir de Braddock M et al: Fluid shear stress modulation of gene expression in endothelial cells. News Physiol Sci 1998;13:241.

(dy/dr), que es la proporción en la cual aumenta la velocidad desde la pared vascular hacia la luz.

$$\gamma = \eta(dy/dr)$$

El cambio en el estrés en cizalla y otras variables físicas, como la tensión y el estiramiento cíclicos, generan cambios marcados en la expresión de genes en las células endoteliales. Los genes que se activan incluyen los que producen factores de crecimiento, integrinas y moléculas relacionadas (cuadro 32-11).

VELOCIDAD PROMEDIO

Cuando se considera el flujo en un sistema de tubos, es importante distinguir entre la velocidad, la cual corresponde al desplazamiento por unidad de tiempo (p. ej., cm/s), y el flujo, que es el volumen por unidad de tiempo (p. ej., cm^3/s). La velocidad ($\dot{V}$) es proporcional al flujo (Q) dividido entre el área del conducto (A):

$$\dot{V} = \frac{Q}{A}$$

Por tanto, $Q = A \times \dot{V}$ y si el flujo permanece constante, la velocidad aumenta en proporción directa con cualquier incremento en A (fig. 32-22).

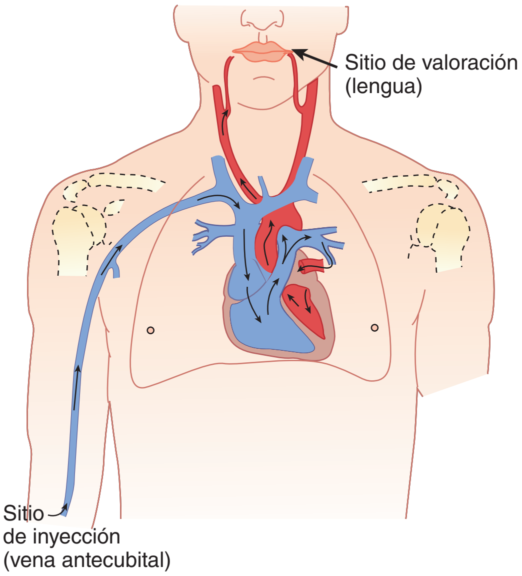

Sitio de valoración (lengua)
Sitio de inyección (vena antecubital)

FIGURA 32-23 Vía que cruza el material inyectado cuando se mide el tiempo de circulación de la extremidad superior a la lengua.

La velocidad promedio del movimiento del fluido en cualquier punto en un sistema de tubos en paralelo es inversamente proporcional al área transversal *total* en ese punto. Por consiguiente, la velocidad promedio de la sangre es alta en la aorta, disminuye de modo constante en los vasos más pequeños y es más baja en los capilares, los cuales tienen un área transversal *total* 1 000 veces mayor que la aorta (cuadro 32-9). La velocidad promedio del flujo sanguíneo aumenta de nuevo conforme la sangre entra en las venas y es relativamente alta en la vena cava, aunque no tanto como en la aorta. En la clínica, la velocidad de la circulación puede medirse si se inyecta una preparación de sales biliares en una vena del brazo y se mide el tiempo hasta que aparezca el sabor amargo (fig. 32-23). El **tiempo de circulación** promedio normal del brazo a la lengua es de 15 s.

FÓRMULA DE POISEUILLE-HAGEN

La expresión matemática de la relación entre el flujo en un tubo estrecho largo, la velocidad del fluido y el radio del tubo es la **fórmula de Poiseuille-Hagen**:

$$F = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{r^4}{L}\right)$$

donde

F = flujo
$P_A - P_B$ = diferencia de presión entre los extremos del tubo
η = viscosidad
r = radio del tubo
L = longitud del tubo

Como el flujo es igual a la diferencia de presión dividida entre la resistencia (R),

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Como el flujo varía de modo directo y la resistencia de manera inversa con el radio a la cuarta potencia, el flujo sanguíneo y la resistencia *in vivo* se modifican mucho con cambios pequeños en el calibre de los vasos. Por tanto, el flujo a través de un vaso se duplica con un incremento de sólo 19% en el radio, y cuando el radio se duplica, la resistencia se reduce al 6% de su valor previo. Esta es la razón por la cual el flujo sanguíneo de los órganos se regula de manera tan eficaz con los pequeños cambios en el calibre de las arteriolas y porqué las variaciones en el diámetro arteriolar tienen un efecto tan marcado en la presión arterial sistémica.

VISCOSIDAD Y RESISTENCIA

La resistencia al flujo sanguíneo no sólo depende del radio de los vasos sanguíneos (**resistencia vascular**), sino también de la viscosidad sanguínea. El plasma es casi 1.8 veces más viscoso que el agua, y la sangre entera es tres o cuatro veces más viscosa que el agua. Por tanto, la viscosidad depende en mayor medida del **hematócrito**, o sea, el porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos. El efecto de la viscosidad *in vivo* se desvía de lo esperado con base en la fórmula de Poiseuille-Hagen. En los vasos grandes, los aumentos del hematócrito causan incrementos apreciables en la viscosidad. Sin embargo, en vasos menores de 100 μm de diámetro (o sea, arteriolas, capilares y vénulas), el cambio de la viscosidad por cambio unitario en el hematócrito es mucho menor comparado con el de los vasos de calibre grande. Esto se debe a una diferencia en la naturaleza del flujo a través de los vasos pequeños. Por ende, el cambio neto en la viscosidad por cambio unitario en el hematócrito es mucho más pequeño en el cuerpo que *in vitro* (fig. 32-24). Por esta razón, el hematócrito tiene un efecto relativamente pequeño en la resistencia periférica, salvo cuando las alteraciones son grandes. En la policitemia grave, el aumento en la resistencia incrementa el trabajo del corazón. Por el contrario, en la anemia marcada, la resistencia periférica disminuye, en parte por el declive en la viscosidad. Por supuesto que el descenso en la hemoglobina disminuye la capacidad portadora de oxígeno de la sangre, pero la mejoría en el flujo sanguíneo debida al descenso en la viscosidad lo compensa.

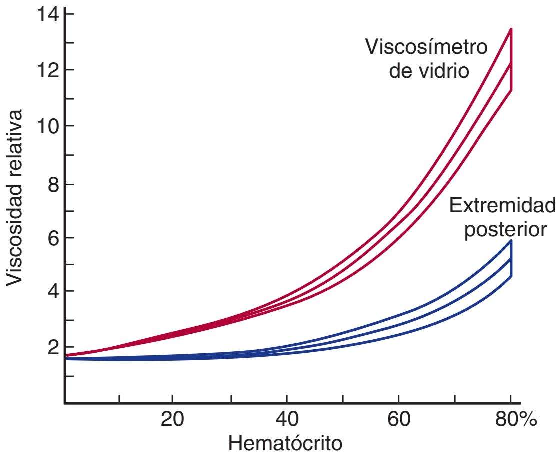


FIGURA 32-24 Efecto de los cambios del hematócrito en la viscosidad relativa de la sangre medida en un viscosímetro de vidrio y en la pata trasera de un perro. En ambos casos, la línea intermedia representa el promedio; las líneas superior e inferior expresan la desviación estándar. (Con autorización de Whittaker SRF, Winton FR: The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hind limb of the dog, and its variation with corpuscular concentration. J Physiol [Lond] 1933;78:338.)

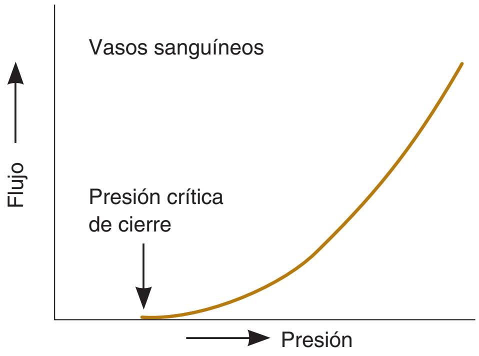


FIGURA 32-25 Relación de la presión y el flujo en los vasos sanguíneos de paredes delgadas.

La viscosidad también se modifica por la composición del plasma y la resistencia de las células a la deformación. Se observan aumentos de viscosidad con importancia clínica en enfermedades con incremento marcado de las proteínas plasmáticas, como las inmunoglobulinas, y asimismo cuando los eritrocitos son más rígidos de lo normal (esferocitosis hereditaria).

PRESIÓN CRÍTICA DE CIERRE

En los tubos rígidos, la relación entre la presión y el flujo de líquidos homogéneos es lineal, pero en los vasos sanguíneos de paredes delgadas *in vivo*, no es así. Cuando se reduce la presión en un vaso sanguíneo pequeño, se llega a un punto en el cual la sangre ya no fluye, aunque la presión no llegue a cero (fig. 32-25). Esto se debe a que los vasos están rodeados por tejidos que ejercen una presión pequeña, pero definitiva sobre ellos, y cuando la presión intraluminal cae por debajo de la presión del tejido, los vasos se colapsan. Por ejemplo, en los tejidos inactivos la presión de muchos capilares es baja porque los esfínteres precapilares y las metaarteriolas están constreñidos, y muchos de estos capilares se hallan colapsados. La presión a la cual se interrumpe el flujo se llama **presión crítica de cierre**.

LEY DE LAPLACE

En la figura 32-26, se presenta una gráfica de la relación entre la presión de distensión y la tensión. Tal vez resulte sorprendente que estructuras de paredes tan delgadas y tan delicadas como los capilares no sean más proclives a la rotura. La principal razón de su invulnerabilidad relativa es su diámetro pequeño. El efecto protector del tamaño pequeño en este caso es un ejemplo de la operación de la **ley de Laplace**, un principio físico importante con varias aplicaciones más en fisiología. Esta ley señala que la tensión en la pared de un cilindro (T) es igual al producto de la presión transmural (P) y el radio (r) dividido por el grosor de la pared (w):

$$T = Pr/w$$

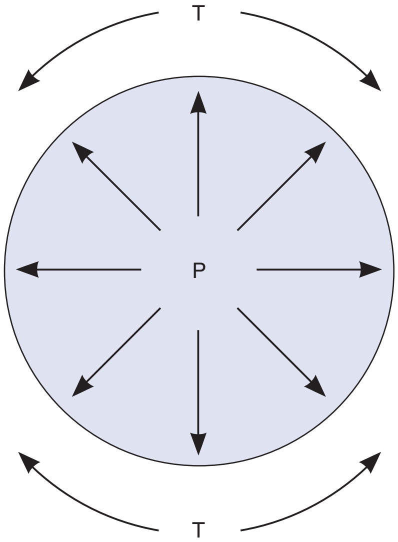


FIGURA 32-26 **Relación entre la presión de distensión (P) y la tensión de la pared (T) en una víscera hueca.**

La **presión transmural** es la presión dentro del cilindro menos la presión fuera de éste, pero como la presión hística en el cuerpo es baja, casi siempre puede ignorarse y P se iguala a la presión dentro de la víscera. En una víscera de pared delgada, el valor de w es muy bajo y también puede desconsiderarse, pero se convierte en un factor significativo en vasos como las arterias. Por tanto, en una víscera de pared delgada, P = T dividida por los dos radios principales de la curvatura de la víscera:

$$P = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)$$

En una esfera, $r_1 = r_2$, por lo que

$$P = \frac{2T}{r}$$

En un cilindro, como un vaso sanguíneo, un radio es infinito, por lo que:

$$P = \frac{T}{r}$$

Por consiguiente, mientras más pequeño sea el radio de un vaso sanguíneo, menor es la tensión de la pared necesaria para equilibrar la presión de distensión. Por ejemplo, en la aorta humana, la tensión con presiones normales es cercana a 170 000 dinas/cm y en la vena cava es de 21 000 dinas/cm, pero en los capilares es cercana a 16 dinas por centímetro.

La ley de Laplace también aclara la desventaja que enfrentan los corazones dilatados. Cuando aumenta el radio de una cavidad cardiaca, debe generarse mayor tensión en el miocardio para producir una presión determinada; por consiguiente, un corazón dilatado debe trabajar más que uno no dilatado. En los pulmones, los radios de la curvatura del alvéolo se reducen durante la espiración, por lo cual estas estructuras tenderían a colapsarse por el tirón de la tensión superficial si la tensión no se redujera a causa del agente que disminuye la tensión superficial, el factor surfactante (cap. 35). Otro ejemplo de la operación de esta ley se ve en la vejiga urinaria (cap. 38).

VASOS DE RESISTENCIA Y DE CAPACITANCIA

Las venas constituyen un reservorio sanguíneo importante *in vivo*. En estados normales, se hallan parcialmente colapsadas y son ovaladas al corte transversal. Es posible agregar una gran cantidad de sangre al sistema venoso antes que las venas se distiendan al punto en que un incremento adicional en el volumen generaría un aumento marcado en la presión venosa. Por consiguiente, las venas se llaman **vasos de capacitancia**. Las arterias pequeñas y las arteriolas se denominan **vasos de resistencia** porque son el principal sitio de resistencia periférica (véase más adelante).

En reposo, al menos 50% del volumen sanguíneo circulante está en las venas sistémicas; 12%, en las cavidades cardiacas, y 18%, en la circulación pulmonar de presión baja. Sólo 2% se encuentra en la aorta; 8%, en las arterias; 1%, en las arteriolas y, 5%, en los capilares (cuadro 32-9). Cuando se administra sangre adicional por transfusión, menos de 1% se distribuye en el sistema arterial (el "**sistema de alta presión**") y el resto se encuentra en las venas sistémicas, la circulación pulmonar y las cavidades cardiacas distintas al ventrículo izquierdo (el "**sistema de baja presión**").

CIRCULACIÓN ARTERIAL Y ARTERIOLAR

La presión y las velocidades sanguíneas en las diversas partes de la circulación sistémica se resumen en la figura 32-27. Las relaciones generales en la circulación pulmonar son similares, pero la presión en la arteria pulmonar es de 25/10 mmHg o menos.

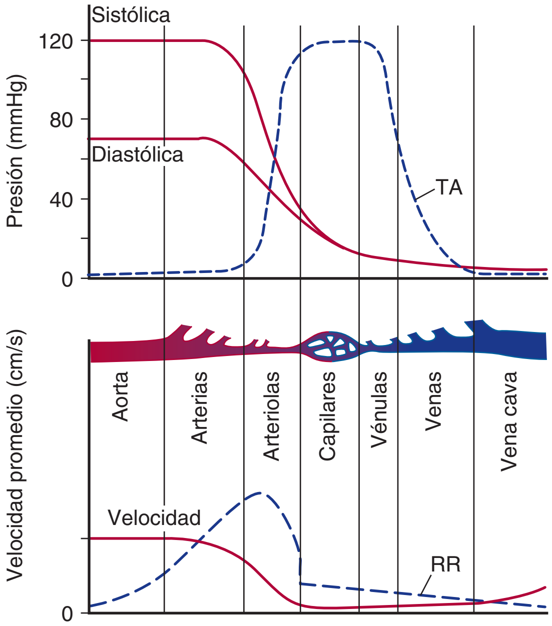


FIGURA 32-27 **Diagrama de los cambios en la presión y la velocidad conforme la sangre fluye por la circulación sistémica.** TA, área transversal total de los casos, que aumenta desde 4.5 cm^2 en la aorta, hasta 4 500 cm^2 en los capilares (cuadro 32-9). RR, resistencia relativa, que es mayor en las arteriolas.

VELOCIDAD Y FLUJO SANGUÍNEOS

Aunque la velocidad promedio de la sangre en la porción proximal de la aorta es de 40 cm/s, el flujo es bifásico y la velocidad varía desde 120 cm/s durante la sístole hasta un valor negativo al momento del reflujo transitorio antes del cierre de la válvula aórtica en la diástole. En las porciones distales de la aorta y las grandes arterias, la velocidad es mucho mayor en la sístole que en la diástole. Sin embargo, los vasos son elásticos y el flujo anterógrado es continuo por la recuperación de las paredes vasculares durante la diástole, luego de haberse estirado durante la sístole (fig. 32-28). Parece que el flujo pulsátil mantiene la función óptima de los tejidos, tal vez por efectos distintivos en la transcripción génica. Si un órgano se perfunde con una bomba que produce un flujo no pulsátil, se generan marcadores inflamatorios, hay un incremento gradual en la resistencia vascular y al final falla la perfusión hística.

PRESIÓN ARTERIAL

La presión en la aorta, la arteria braquial y otras arterias grandes en un ser humano adulto joven se eleva hasta un nivel máximo (**presión sistólica**) cercano a 120 mmHg durante cada ciclo cardiaco y desciende a un mínimo (**presión diastólica**) de 70 mmHg. Por convención, la presión sanguínea se escribe como la presión sistólica sobre la diastólica, por ejemplo 120/70 mmHg. Un milímetro de mercurio es igual a 0.133 kPa, por lo que en unidades SI (véase Apéndice) este valor es de 16.0/9.3 kPa. La **presión del pulso**, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, tiene un valor normal de 50 mmHg. La **presión media** es el promedio de presión durante todo el ciclo cardiaco. Como la sístole es más corta que la diástole, la presión media es un poco menor al valor intermedio entre la presión sistólica y la diastólica. En realidad sólo puede determinarse si se integra el área de la curva de presión (fig. 32-29); no obstante, como aproximación, la presión media es la presión diastólica más un tercio de la presión del pulso.

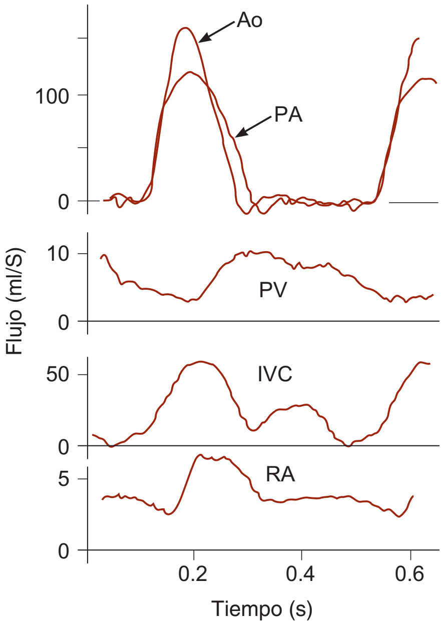


FIGURA 32-28 **Cambios en el flujo sanguíneo durante el ciclo cardiaco en el perro.** La diástole va seguida de la sístole, que empieza a los 0.1 s y de nuevo a 0.5 s. Los patrones de flujo en los seres humanos son similares. Ao, aorta; PA, arteria pulmonar; PV, vena pulmonar; IVC, vena cava inferior; RA, arteria renal. (Con autorización de Milnor WR: Pulsatile blood flow. N Engl J Med 1972;287:27.)

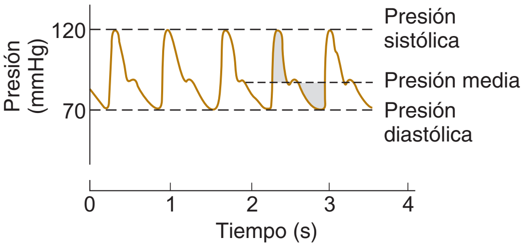


FIGURA 32-29 **Curva de presión en la arteria braquial de un ser humano joven normal, que muestra la relación de la presión sistólica y la diastólica con la presión media.** El área sombreada arriba de la línea de la presión media es igual al área sombreada debajo de ésta.

La presión disminuye muy poco en las arterias grandes y medianas porque su resistencia al flujo es pequeña, pero cae con rapidez en las arterias pequeñas y en las arteriolas, las cuales son los sitios principales de resistencia periférica contra la cual bombea el corazón. La presión media al final de las arteriolas es de 30 a 38 mmHg. La presión del pulso también disminuye con rapidez hasta cerca de 5 mmHg en los extremos de las arteriolas (fig. 32-26). La magnitud del descenso de presión a lo largo de las arteriolas varía de modo considerable según estén constreñidas o dilatadas.

EFECTO DE LA GRAVEDAD

Las presiones en la figura 32-28 corresponden a las de los vasos sanguíneos a nivel cardiaco. La presión en cualquier vaso por debajo de dicho nivel es mayor, y en cualquier vaso por arriba del nivel del corazón disminuye por efecto de la gravedad. La magnitud del efecto gravitacional es de 0.77 mmHg/cm de la distancia vertical por arriba o debajo del corazón con la densidad de la sangre normal. Por tanto, en un ser humano adulto en posición vertical, cuando la presión arterial media al nivel del corazón es de 100 mmHg, la presión media en una arteria grande en la cabeza (50 cm por arriba del corazón) es de 62 mmHg (100 – [0.77 × 50]) y la presión en una arteria grande del pie (105 cm por debajo del corazón) es de 180 mmHg (100 + [0.77 × 105]). El efecto de la gravedad en la presión venosa es similar (fig. 32-30).

MÉTODOS PARA MEDIR LA PRESIÓN SANGUÍNEA

Si se introduce un catéter en una arteria, puede medirse la presión sanguínea de manera directa con un manómetro de mercurio o una válvula de presión con la calibración adecuada. Cuando una arteria se ata más allá del punto en el cual se introduce el catéter, se registra una **presión del extremo**, el flujo arterial se interrumpe y toda la energía cinética del flujo se convierte en energía de presión. Por otra parte, cuando se

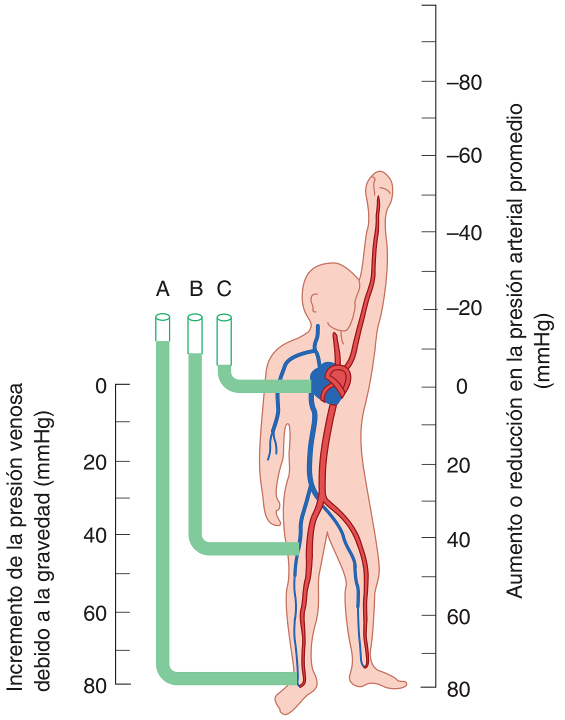

Incremento de la presión venosa debido a la gravedad (mmHg)
0
20
40
60
80
A
B
C
–80
–60
–40
–20
0
20
40
60
80
Aumento o reducción en la presión arterial promedio (mmHg)

FIGURA 32-30 **Efectos de la gravedad en la presión arterial y venosa.** La escala de la derecha indica el incremento (o decremento) en la presión media en una arteria grande en cada nivel. La presión media en todas las arterias grandes es cercana a 100 mmHg cuando se hallan al nivel del ventrículo izquierdo. La escala de la izquierda indica el incremento de la presión venosa en cada nivel debido a la gravedad. Los manómetros de la izquierda de la figura indican la altura a la cual se elevaría una columna de sangre en un tubo si se conectara con una vena del tobillo (A), la vena femoral (B) o la aurícula derecha (C), con el sujeto de pie. Las presiones aproximadas en estas ubicaciones con el sujeto acostado; o sea, cuando el tobillo, el muslo y la aurícula derecha están al mismo nivel son 10 mmHg para A, 7.5 mmHg para B y 4.6 mmHg para C.

inserta un catéter en T en un vaso y se mide la presión en la rama lateral del catéter, la **presión lateral** registrada, en situaciones en las que el descenso de presión debido a la resistencia es insignificante, es menor que la presión del extremo por la energía cinética del flujo. Esto se debe a que en un tubo o un vaso sanguíneo, la energía total (la suma de energía cinética del flujo y la energía potencial) es constante (**principio de Bernoulli**).

Ha de señalarse que la caída de presión en cualquier segmento del sistema arterial se debe tanto a la resistencia como a la conversión de energía potencial en energía cinética. Es irreversible la disminución súbita de la presión a causa de la energía que se pierde para contrarrestar la resistencia, ya que la energía se disipa en forma de calor, pero la caída de presión originada por la conversión de energía potencial en energía cinética cuando un vaso se estrecha, se revierte si el vaso se ensancha de nuevo (fig. 32-31).

El principio de Bernoulli también tiene una aplicación significativa en la fisiopatología. Según éste, mientras mayor sea la velocidad de flujo en un vaso, menor es la presión lateral que distiende las paredes. Cuando un vaso se estrecha, la velocidad de flujo en la porción angosta aumenta y la presión de distensión disminuye. Por tanto, cuando un vaso se estrecha debido a un proceso patológico, como una placa ateroesclerótica, la presión lateral en la constricción disminuye y el estrechamiento tiende a mantenerse a sí mismo.

MÉTODO DE AUSCULTACIÓN

La presión sanguínea arterial en los seres humanos se mide habitualmente por medio del **método auscultatorio**. Un manguito inflable (**manguito de Riva Rocci**) conectado a un manómetro de mercurio (**esfigmomanómetro**) envuelve el brazo, y se coloca un estetoscopio sobre la arteria braquial a nivel del pliegue del codo. El manguito se infla con rapidez hasta que la presión esté muy por arriba de la presión sistólica esperada en la arteria braquial. El manguito ocluye la arteria y no se escuchan sonidos con el estetoscopio. Luego se reduce despacio la presión en el manguito. En el punto donde la presión sistólica de la arteria rebasa apenas la presión del manguito, un chorro de sangre pasa con cada latido cardiaco, y bajo el manguito se escucha un sonido sincrónico con cada latido. La presión del manguito a la cual se escucha el primer sonido es la presión sistólica. Conforme disminuye aún más la presión del manguito, los sonidos se vuelven más intensos, y luego mates y amortiguados. Éstos son los **sonidos de Korotkoff**. Por último, en la mayoría de los sujetos tales ruidos desaparecen. Cuando se llevan a cabo al mismo tiempo mediciones directa e indirecta de la presión sanguínea, la presión diastólica de los adultos en reposo se relaciona mejor con la presión en que desaparece el sonido. Sin embargo, en adultos después de hacer ejercicio y en niños, la presión diastólica se relaciona mejor con la presión registrada al momento en que los sonidos se amortiguan. Esto también es aplicable en enfermedades, como hipertiroidismo e insuficiencia aórtica.

Los sonidos de Korotkoff surgen por el flujo turbulento en la arteria braquial. Cuando la arteria se estrecha por el manguito, la velocidad de flujo a través de la constricción rebasa la **velocidad crítica** y se forma un flujo turbulento (fig. 32-22). Con presiones del manguito apenas inferiores a la presión sistólica, sólo fluye sangre por la arteria en la parte máxima de la sístole, y la turbulencia intermitente produce un sonido de golpeteo. Mientras la presión en el manguito sea mayor a la presión diastólica de la arterial, el flujo se interrumpe al menos durante la diásto-

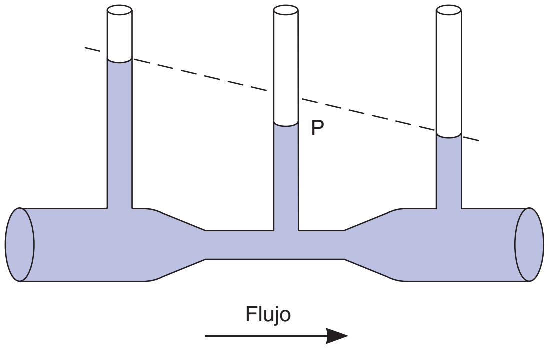


FIGURA 32-31 **Principio de Bernoulli.** Cuando un líquido fluye por la porción estrecha del tubo, la energía cinética del flujo aumenta conforme se eleva la velocidad y la energía potencial disminuye. Por consiguiente, la presión (P) medida es menor de la que habría sido en ese punto si el tubo no se hubiera estrechado. La línea punteada indica cuál sería el descenso de la presión causado por las fuerzas de fricción si el tubo hubiera tenido un diámetro uniforme.

le y los sonidos intermitentes tienen una calidad en “estacato”. Cuando esta presión se aproxima a la presión diastólica arterial, el vaso todavía se constriñe, pero el flujo turbulento es continuo. Los sonidos continuos tienen una calidad amortiguada, más que en “estacato”.

PRESIÓN SANGUÍNEA ARTERIAL NORMAL

La presión sanguínea en la arteria braquial de los adultos jóvenes sentados en reposo es cercana a 120/70 mmHg. Como la presión arterial es producto del gasto cardiaco y la resistencia periférica, aquélla se modifica por situaciones que afectan uno o ambos factores. La emoción aumenta el gasto cardiaco y la resistencia periférica, y cerca de 20% de los pacientes hipertensos tiene presiones sanguíneas más altas en el consultorio del médico que en el hogar, durante sus actividades diarias regulares (“hipertensión por bata blanca”). La presión sanguínea disminuye hasta 20 mmHg durante el sueño. Este descenso se reduce o está ausente en la hipertensión.

Existe un acuerdo general de que la presión sanguínea se eleva conforme avanza la edad, pero la magnitud de este incremento es incierto porque la hipertensión es una enfermedad frecuente y su incidencia aumenta con la edad (recuadro clínico 32-4). Las personas con presiones sanguíneas sistólicas menores de 120 mmHg entre los 50 y 60 años de edad y que nunca manifestaron hipertensión clínica, presentan todavía ese aumento de la presión sistólica toda la vida (fig. 32-32). Tal elevación puede ser la aproximación más cercana al incremento en los individuos normales. Las personas con hipertensión leve sin tratamiento generan un incremento mucho más rápido en la presión sistólica. En ambos grupos, la presión diastólica también se eleva, pero luego empieza a descender en la madurez conforme aumenta la rigidez de las arterias. Por consiguiente, la presión del pulso se eleva conforme avanza la edad.

Resulta interesante que las cifras de presión sistólica y diastólica sean más bajas en mujeres jóvenes comparadas con varones jóvenes hasta los 55 a 65 años de edad, después de lo cual se tornan semejantes. Como hay una relación positiva entre la presión sanguínea y la incidencia de infarto miocárdico y apoplejía (véase más adelante), la presión sanguínea más baja antes de la menopausia en las mujeres puede ser una razón por la cual, en promedio, viven más tiempo que los varones.

CIRCULACIÓN CAPILAR

En cualquier momento sólo 5% de la sangre circulante se halla en los capilares, pero en algún sentido este 5% es la parte más importante del volumen sanguíneo porque constituye la única reserva de la cual entran oxígeno y nutrimentos al líquido intersticial; además, por ella el dióxido de carbono y los productos de desecho pueden ingresar a la corriente sanguínea. El intercambio a través de las paredes capilares es esencial para la supervivencia de los tejidos.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Es difícil obtener mediciones precisas de las presiones y los flujos capilares. La presión capilar se ha calculado mediante la valoración de la magnitud de la presión externa necesaria para ocluir

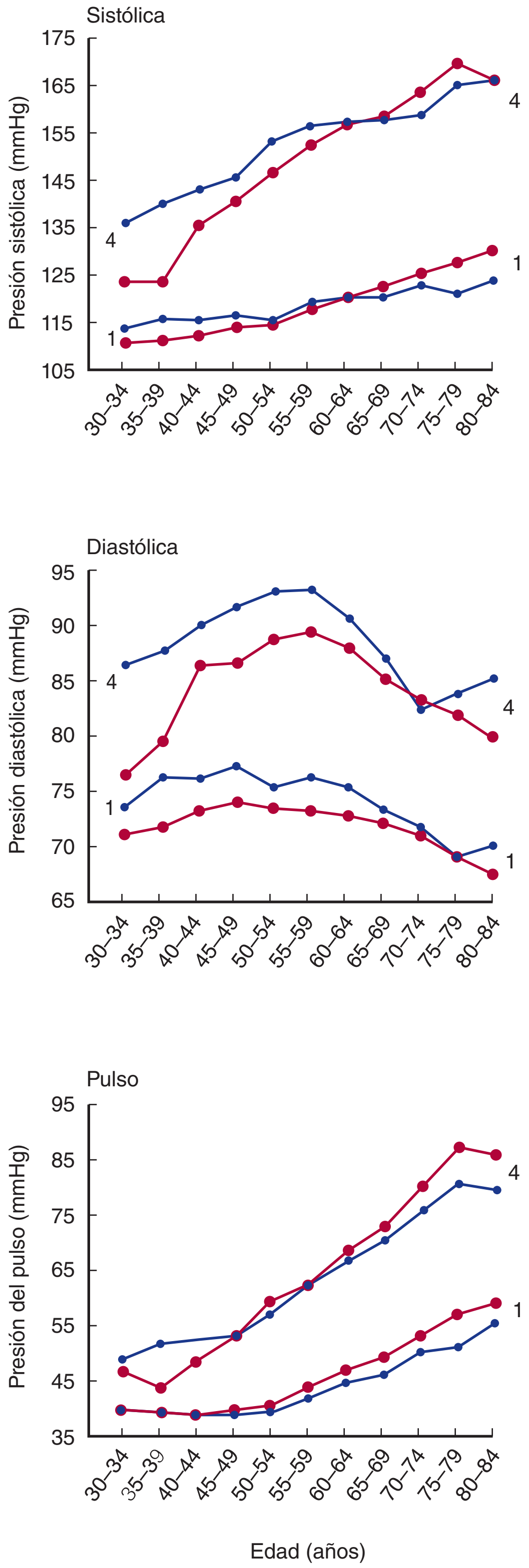


FIGURA 32-32 Efectos de la edad y el género en los componentes de la presión arterial en seres humanos. Los datos son de un grupo grande de individuos estudiados cada dos años durante toda su vida adulta. Grupo 1: personas con presión sanguínea sistólica menor de 120 mmHg a la edad de 50 a 60 años. Grupo 4: individuos con presión sistólica de 160 mmHg o mayor a los 50 a 60 años de edad; o sea, personas con hipertensión leve no tratada. La línea roja muestra los valores en las mujeres, la azul indica los valores para varones. (Modificada con autorización de Franklin SS y et al: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308.)

RECUADRO CLÍNICO 32-4

Hipertensión

Ésta es el aumento sostenido de la presión arterial sistémica. Por lo general, ella se debe al incremento de la resistencia y es una anomalía muy frecuente en seres humanos. Tal vez sea el resultado de muchas enfermedades (cuadro 32-12) y origina trastornos graves. Cuando la resistencia contra la que debe bombear el ventrículo izquierdo (poscarga) se eleva por un periodo prolongado, el músculo cardiaco se hipertrofia. La respuesta inicial es la activación de los genes inmediatos-tempranos en el músculo ventricular, seguida de la activación de genes implicados en el crecimiento durante la vida fetal. La hipertrofia ventricular izquierda se relaciona con un mal pronóstico. El consumo total de oxígeno del corazón, ya aumentado por el trabajo de expulsar sangre contra una presión elevada (cap. 31), se intensifica todavía más porque hay mayor cantidad de músculo. Por tanto, cualquier descenso en el flujo sanguíneo coronario tiene consecuencias más graves en los pacientes hipertensos en comparación con las personas normales, y los grados de estrechamiento coronario que no producen síntomas cuando el tamaño del corazón es normal, pueden generar un infarto de miocardio cuando hay crecimiento cardiaco.

La incidencia de ateroesclerosis aumenta en la hipertensión y el infarto miocárdico es frecuente, incluso cuando no hay crecimiento cardiaco. Al final, se rebasa la capacidad para compensar la resistencia periférica elevada y el corazón falla. Las personas hipertensas también están predispuestas a las trombosis en los vasos cerebrales y hemorragia cerebral. Una complicación adicional es la insuficiencia renal. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca, apoplejía e insuficiencia renal pueden reducirse mucho con el tratamiento activo de la hipertensión, aun cuando la hipertensión sea relativamente leve. En casi 88% de los pacientes con presión sanguínea alta, se desconoce la causa de la hipertensión; por ello, se dice que tienen **hipertensión esencial**. Hoy en día, la hipertensión esencial es tratable, pero no curable. La reducción eficaz de la presión sanguínea puede lograrse con fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos α, ya sea en la periferia o en el sistema nervioso central; medicamentos bloqueadores de los receptores adrenérgicos β; sustancias inhibidoras de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, y bloqueadores de los conductos de calcio que relajan el músculo liso vascular. Tal vez la hipertensión esencial sea de origen múltiple y también participan factores ambientales.

En otras modalidades de hipertensión, menos frecuentes, se conoce la causa. Es útil revisar estos tipos porque hacen énfasis en las formas en que la fisiología alterada conduce a la enfermedad. Las alteraciones que comprometen el flujo sanguíneo renal causan hipertensión renal, al igual que el estrechamiento (coartación) de la aorta torácica, que aumenta tanto la secreción de renina como la resistencia periférica. Los feocromocitomas, tumores de la médula suprarrenal secretores de noradrenalina y adrenalina, pueden generar hipertensión esporádica o sostenida (cap. 22). Los estrógenos intensifican la secreción de angiotensinógeno, y las pastillas anticonceptivas que tienen grandes cantidades de estrógeno quizá originen hipertensión (hipertensión por la píldora) con esta base (cap. 25). El aumento en la secreción de aldosterona u otros mineralocorticoides produce retención renal de sodio, lo cual da lugar a hipertensión. El aumento primario de los mineralocorticoides plasmáticos inhibe la secreción de renina. Por razones desconocidas, la renina plasmática también es baja en 10 a 15% de los pacientes con hipertensión esencial, con cifras normales de mineralocorticoides circulantes (hipertensión con renina baja). Además, las mutaciones en varios genes individuales también son causa conocida de hipertensión. Estos casos de hipertensión monogénica son inusuales, pero informativos. Uno de éstos es el aldosteronismo remediable con glucocorticoide (GRA), en el cual un gen híbrido codifica una aldosterona sintasa sensible a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), con hipoaldosteronismo consecuente (cap. 22). La deficiencia de hidroxilasa 11-β también ocasiona hipertensión porque intensifica la secreción de desoxicorticosterona (cap. 22). La presión sanguínea se normaliza cuando se inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica al suministrar un glucocorticoide. Las mutaciones que disminuyen la hidroxiesteroide 11-β deshidrogenasa inducen pérdida de la especificidad de los receptores para mineralocorticoide (cap. 22) con estimulación de éstos por el cortisol y, en el embarazo, por la concentración elevada de progesterona circulante. Por último, las mutaciones de los genes para los conductos epiteliales de sodio (ENaC) que reducen la desintegración de las subunidades β o γ, aumentan la actividad de dichos conductos y originan la retención renal excesiva de sodio y la hipertensión (síndrome de Liddle; cap. 38).

los capilares o la magnitud de presión necesaria para hacer que la solución salina empiece a fluir por una micropipeta insertada de manera que su punta esté frente al extremo arteriolar del capilar.

PRESIÓN Y FLUJO CAPILARES

Las presiones capilares varían mucho, pero los valores típicos en los capilares del lecho ungueal humano son de 32 mmHg en el extremo arteriolar y de 15 mmHg en el venoso. La presión del pulso es cercana a 5 mmHg en el extremo arteriolar y cero en el venoso. Los capilares son cortos, pero la sangre se mueve despacio (cerca de 0.07 cm/s) porque el área transversal total del lecho capilar es grande. El tiempo de tránsito desde el extremo arteriolar al venular de un capilar de tamaño promedio es de 1 a 2 s.

CUADRO 32-12 Frecuencia calculada de varias modalidades de hipertensión en la población general hipertensa

	Porcentaje de la población
Hipertensión esencial	88
Hipertensión renal	
Renovascular	2
Parenquimatosa	3
Hipertensión endocrina	
Aldosteronismo primario	5
Síndrome de Cushing	0.1
Feocromocitoma	0.1
Otras presentaciones suprarrenales	0.2
Tratamiento con estrógeno ("hipertensión por la píldora")	1
Diversos (síndrome de Liddle, coartación de la aorta, etc.)	0.6

Con autorización a partir de McPhee SJ, Lingappa V, Ganong WF: *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.

EQUILIBRIO CON EL LÍQUIDO INTERSTICIAL

Como se mencionó, la pared capilar es una membrana delgada formada por células endoteliales. Las sustancias pasan por las uniones entre las células endoteliales y a través de fenestraciones, cuando existen. Algunas también pasan a través de las células por transporte vesicular.

Los factores distintos al transporte vesicular que explican el transporte a través de la pared capilar son la difusión y la filtración (cap. 1). La difusión tiene un valor cuantitativo mucho mayor. El oxígeno y la glucosa se encuentran en mayores concentraciones en la sangre que en el líquido intersticial y difunden hacia éste, mientras el dióxido de carbono lo hace en sentido contrario.

La velocidad de filtración en cualquier punto del capilar depende del equilibrio de fuerzas llamadas a veces **fuerzas de Starling**, en honor al fisiólogo que describió con detalle su manera de operar por primera vez. Una de estas fuerzas es el **gradiente de presión hidrostática** (la presión hidrostática en el capilar menos la presión hidrostática en el líquido intersticial) en ese punto. La presión de líquido intersticial varía de un órgano a otro y hay evidencia considerable de que es subatmosférica (alrededor de −2 mmHg) en el tejido subcutáneo. Sin embargo, es positiva en el hígado y los riñones, y llega hasta 6 mmHg en el cerebro. La otra fuerza es el **gradiente de presión osmótica** a través de la pared capilar (presión coloidosmótica plasmática menos la presión coloidosmótica del líquido intersticial). Este componente se dirige hacia el interior.

Por tanto:

$$\text{Movimiento de líquido} = k[(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

donde

k = coeficiente de filtración capilar
P_c = presión hidrostática capilar
P_i = presión hidrostática intersticial
π_c = presión coloidosmótica capilar
π_i = presión coloidosmótica intersticial

Por lo general π_i es insignificante; por ello, el gradiente de presión osmótica ($\pi_c - \pi_i$) casi siempre es igual a la presión oncótica. El coeficiente de filtración capilar toma en cuenta y es proporcional a la permeabilidad de la pared capilar y el área disponible para la filtración. La magnitud de las fuerzas de Starling en un capilar clásico del músculo, se muestra en la figura 32-33. El líquido se desplaza hacia el espacio intersticial en el extremo arteriolar del capilar y hacia el interior del capilar en el extremo venular. En otros capilares, el equilibrio de las fuerzas de Starling puede ser distinto. Por ejemplo, el líquido sale en casi toda la longitud de los capilares en los glomérulos renales. Por otro lado, el líquido se desplaza hacia los capilares casi en la longitud completa del intestino. Se filtran casi 24 L de líquido en los capilares cada día. Esto se aproxima al 0.3% del gasto cardiaco. Casi 85% del líquido filtrado se reabsorbe a los capilares y el resto regresa a la circulación a través de los linfáticos.

Ha de señalarse que las moléculas pequeñas a menudo se equilibran con los tejidos cerca del extremo arteriolar de cada capilar. En esta situación, la difusión total podría aumentar mediante el incremento del flujo sanguíneo; o sea que el intercambio está **limitado por el flujo** (fig. 32-34). Por el contrario, se dice que la transferencia de sustancias que no se equilibran con los tejidos durante su paso por los capilares está **limitada por la difusión**.

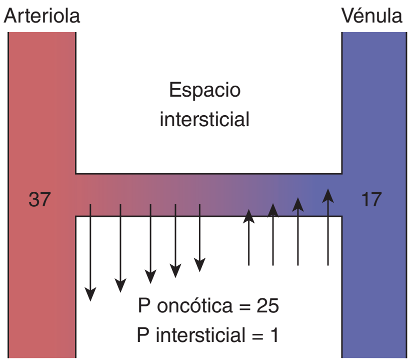


FIGURA 32-33 Esquema de los gradientes de presión a través de la pared de un capilar muscular. Los números en los extremos arteriolar y venular del capilar son las presiones hidrostáticas en milímetros de mercurio (mmHg) en esos sitios. Las flechas indican la magnitud aproximada y el sentido del movimiento del líquido. En este ejemplo, la diferencial de presión en el extremo arteriolar del capilar es 11 mmHg ([37 – 1] –25) hacia fuera; en el extremo opuesto, es de 9 mmHg (25 – [17 – 1]) hacia dentro.

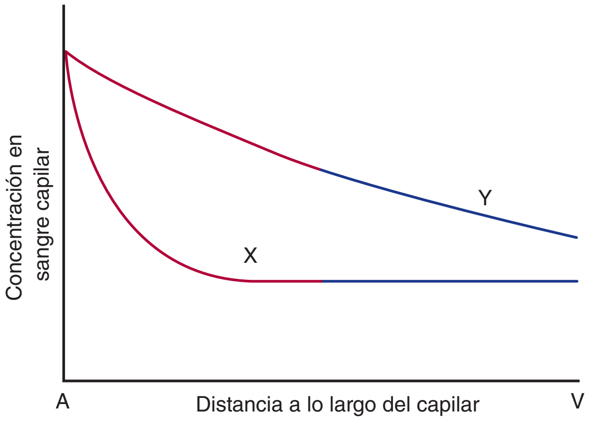


FIGURA 32-34 **Intercambio a través de las paredes capilares, limitado por el flujo y la difusión.** A y V indican los extremos arteriolar y venular del capilar. La sustancia X se equilibra con los tejidos (el desplazamiento hacia los tejidos iguala el movimiento hacia fuera) mucho antes que la sangre salga del capilar, mientras la sustancia Y no se equilibra. Si otros factores permanecen constantes, la cantidad de X que ingresa a los tejidos sólo puede aumentar si se incrementa el flujo sanguíneo; o sea, está limitada por el flujo. El desplazamiento de Y está limitado por la difusión.

CAPILARES ACTIVOS E INACTIVOS

En los tejidos en reposo, la mayoría de los capilares se halla colapsada. En los tejidos activos, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se dilatan. La presión intracapilar se eleva, rebasa la presión de cierre de los vasos y la sangre fluye por todos los capilares. La relajación del músculo liso de las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se debe a la acción de los metabolitos vasodilatadores formados en el tejido activo (cap. 33).

Después de un estímulo nocivo, la sustancia P liberada por el reflejo axónico (cap. 34) aumenta la permeabilidad capilar. La bradicinina y la histamina también incrementan la permeabilidad capilar. Cuando los capilares se estimulan de manera mecánica, se vacían (reacción blanca; cap. 34), tal vez por la contracción de los esfínteres precapilares.

CIRCULACIÓN VENOSA

La sangre fluye por los vasos sanguíneos, incluidas las venas, sobre todo por la acción de bombeo del corazón. Sin embargo, el flujo venoso se facilita gracias al latido cardiaco, el aumento en la presión intratorácica negativa durante cada inspiración y las contracciones del músculo esquelético que comprimen las venas (**bomba muscular**).

PRESIÓN Y FLUJO VENOSOS

La presión en las vénulas es de 12 a 18 mmHg, la cual cae de forma constante en las venas más grandes hasta cerca de 5.5 mmHg en las venas grandes fuera del tórax. La presión en las grandes venas a su entrada en la aurícula derecha (**presión venosa central**) promedia 4.6 mmHg, pero fluctúa con la respiración y la actividad cardiaca.

Al igual que la presión arterial, la presión venosa periférica se modifica con la gravedad. Aumenta 0.77 mmHg por cada centímetro por debajo de la aurícula derecha y disminuye una cantidad similar por cada centímetro arriba de la aurícula derecha donde se mida la presión (fig. 32-30). Por tanto, en proporción, la gravedad tiene mayor efecto en la presión venosa comparada con la arterial.

Cuando la sangre fluye de las vénulas a las venas grandes, su velocidad promedio aumenta conforme disminuye el área transversal total de los vasos. En las grandes venas, la velocidad de la sangre es casi la cuarta parte de la velocidad en la aorta, de 10 cm/s en promedio.

BOMBA TORÁCICA

Durante la inspiración, la presión intraarterial desciende de –2.5 a –6 mmHg. Esta presión negativa se transmite a las grandes venas y, en menor medida, a la aorta; por ello, la presión venosa central fluctúa de casi 6 mmHg durante la espiración a cerca de 2 mmHg durante la inspiración tranquila. El decremento de la presión venosa en el curso de la inspiración ayuda al retorno venoso. Cuando el diafragma desciende durante la inspiración, la presión intraabdominal se eleva y esto también comprime la sangre hacia el corazón porque el flujo retrógrado hacia las venas es impedido por las válvulas venosas.

EFECTOS DEL LATIDO CARDIACO

Las variaciones en la presión auricular se transmiten a las grandes venas; esto genera las **ondas a, c** y **v** de la curva de presión venosa-pulso (cap. 31). La presión auricular cae de manera aguda en la fase de expulsión de la sístole ventricular porque las valvas auriculoventriculares son tiradas hacia abajo, lo cual aumenta la capacidad de las arterias. Esta acción succiona sangre hacia las aurículas desde las grandes venas. La succión de sangre a las aurículas durante la sístole contribuye mucho al retorno venoso, sobre todo con frecuencias cardiacas altas.

Cerca del corazón, el flujo venoso se vuelve pulsátil. Cuando la frecuencia cardiaca es baja, hay dos periodos de flujo máximo detectable, uno durante la sístole ventricular y otro en la diástole temprana, en el periodo de llenado ventricular rápido (fig. 32-28).

BOMBA MUSCULAR

En las extremidades, las venas están rodeadas por músculos esqueléticos, y la contracción de estos músculos durante la actividad comprime las venas. También es probable que las pulsaciones de las arterias cercanas compriman las venas. Como las válvulas venosas impiden el flujo inverso, la sangre se desplaza hacia el corazón. Durante la bipedestación inmóvil, cuando se manifiesta todo el efecto de la gravedad, la presión venosa en el tobillo es de 85 a 90 mmHg (fig. 32-30). El estancamiento de sangre en las venas de la pierna reduce el retorno venoso, con la disminución consecuente del gasto cardiaco, a veces hasta el punto del desmayo. Las contracciones rítmicas de los músculos de las piernas mientras una persona permanece de pie sirven para disminuir la presión venosa en las piernas a menos de 30 mmHg porque impulsan la sangre hacia el corazón. Este movimiento centrípeto de la sangre disminuye en pacientes con **venas varicosas** porque sus válvulas son insuficientes. Estas personas pueden generar estasis y edema en los tobillos. Sin embargo, incluso cuando las válvulas tienen insuficiencia, las contracciones musculares todavía producen el movimiento básico de la sangre hacia el corazón porque la resistencia de las venas más grandes en dirección del corazón es menor que la resistencia de los vasos pequeños lejos del corazón.

PRESIÓN VENOSA EN LA CABEZA

En posición vertical, la presión venosa en las partes del cuerpo por arriba del corazón está disminuida por la fuerza de gravedad. Las venas del cuello se colapsan por arriba del punto en que la presión venosa es cercana a cero. Sin embargo, los senos durales tienen paredes rígidas y no se colapsan. Por tanto, la presión dentro de ellos en posición de pie o sentada es inferior a la atmosférica. La magnitud de la presión negativa es proporcional a la distancia vertical por arriba de la parte alta de las venas cervicales colapsadas, y en el seno sagital superior tal vez sea hasta de –10 mmHg. Los neurocirujanos deben tener presente este hecho. A veces, los procedimientos neuroquirúrgicos se realizan con el paciente sentado. Si se abre uno de los senos durante una de esas operaciones, succiona aire, lo cual origina una **embolia gaseosa**.

EMBOLIA GASEOSA

Como el aire, a diferencia de un líquido, es compresible, su presencia en la circulación tiene consecuencias graves. El movimiento anterógrado de la sangre depende de que la sangre es incompresible. Grandes cantidades de aire llenan el corazón y detienen la circulación; esto causa muerte súbita porque la mayor cantidad del aire es comprimida por los ventrículos que se contraen, en lugar de impulsarla por las arterias. Las cantidades pequeñas de aire se despejan del corazón con la sangre, pero las burbujas se alojan en los vasos sanguíneos pequeños. La capilaridad superficial de las burbujas aumenta mucho la resistencia al flujo sanguíneo y éste se reduce o detiene. El bloqueo de los vasos pequeños en el cerebro genera anomalías neurológicas graves, incluso letales. El tratamiento con oxígeno hiperbárico (cap. 37) es valioso porque la presión reduce el tamaño de los émbolos gaseosos. En animales de experimentación, la cantidad de aire que produce una embolia gaseosa letal es muy variable, según la parte y la velocidad con la cual entre en las venas. A veces es posible inyectar hasta 100 ml sin efectos adversos; otras, una embolia de sólo 5 ml resulta letal.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA

La **presión venosa central** es sensible de medirse de manera directa mediante la inserción de un catéter en las grandes venas del tórax. La **presión venosa periférica** se relaciona bien con la presión venosa central en la mayoría de las situaciones. Para medir la presión venosa periférica, se introduce en una vena del brazo una aguja conectada a un manómetro que contiene solución salina. La vena periférica debe estar al nivel de la aurícula derecha (un punto intermedio en el diámetro torácico desde la espalda en posición supina). Los valores obtenidos en milímetros de solución salina pueden convertirse en milímetros de mercurio (mmHg) si se dividen por 13.6 (la densidad del mercurio). La cantidad en que la presión venosa periférica rebase la presión venosa central aumenta con la distancia en las venas desde el corazón. La presión media normal en la vena antecubital es de 7.1 mmHg, comparada con una presión media de 4.6 mmHg en las venas centrales.

Puede hacerse una estimación bastante precisa de la presión venosa sin equipo alguno, tan sólo con notar la altura hasta la cual se distienden las venas del cuello cuando el sujeto se acuesta con la cabeza un poco elevada sobre el corazón. La distancia vertical entre la aurícula derecha y el lugar en que se colapsa la vena (sitio donde la presión es cero) corresponde a la presión venosa en milímetros de sangre.

La presión venosa central disminuye durante la respiración con presión negativa y choque. Aquélla aumenta en la respiración con presión positiva, pujo, expansión del volumen sanguíneo e insuficiencia cardiaca. En la insuficiencia cardiaca congestiva avanzada o en caso de obstrucción de la vena cava superior, la presión en la vena antecubital puede llegar a valores de 20 mmHg o más.

CIRCULACIÓN LINFÁTICA Y VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL

CIRCULACIÓN LINFÁTICA

En estados normales, la salida de líquido rebasa la entrada a través de las paredes capilares, pero el líquido adicional ingresa a los linfáticos y regresa por ellos hacia la sangre. Esto impide que se eleve la presión del líquido intersticial y promueve el recambio del líquido hístico. El flujo linfático normal en 24 h es de 2 a 4 L.

Los vasos linfáticos se dividen en dos tipos: linfáticos iniciales y linfáticos colectores (fig. 32-35). Los primeros carecen de válvulas y músculo liso en las paredes, y se encuentran en regiones, como el intestino o el músculo esquelético. Tal vez el líquido hístico ingrese en ellos a través de uniones laxas entre las células endoteliales que forman sus paredes. Al parecer, el líquido es empujado por las contracciones musculares de los órganos, y por la contracción de arteriolas y vénulas, con las cuales se relacionan a menudo.

El líquido hístico drena en los linfáticos colectores, que tienen válvulas y músculo liso en las paredes; se contraen de manera peristáltica; esto causa un efecto que impulsa la linfa por los vasos. El flujo de los linfáticos colectores es favorecido, además, por el movimiento del músculo esquelético, la presión intratorácica negativa durante la inspiración y el efecto de succión del flujo sanguíneo de alta velocidad en las venas donde los linfáticos terminan. Sin embargo, las contracciones son el principal factor que impulsa la linfa.

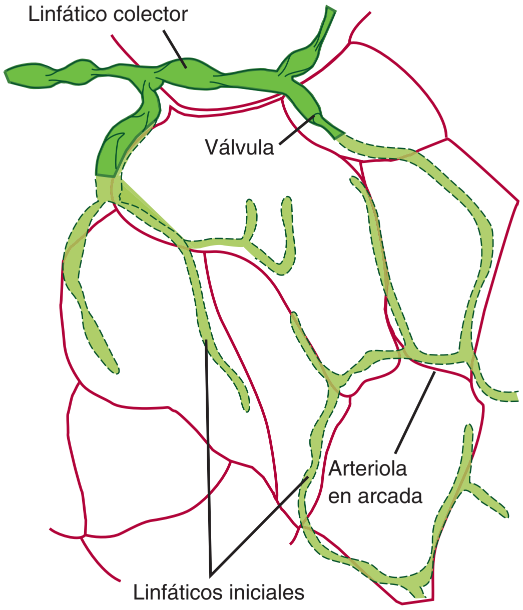


FIGURA 32-35 **Linfáticos iniciales que drenan en los linfáticos colectores en el mesenterio.** Nótese la estrecha relación con las arteriolas de las arcadas, indicadas por líneas rojas sencillas. (Con autorización de Schmid Schönbein GW, Zeifach BW: Fluid pump mechanisms in initial lymphatics. News Physiol Sci 1994;9:67.)

CUADRO 32-13 **Causas del aumento en el volumen de líquido intersticial y edema**

Aumento en la presión de filtración
Constricción venular
Aumento de presión venosa (insuficiencia cardiaca, válvulas con insuficiencia, obstrucción venosa, aumento del volumen del líquido extracelular (ECF) total, efecto de la gravedad, etc.)
Descenso del gradiente de presión osmótica a través del capilar
Decremento de concentración plasmática de proteína
Acumulación de sustancias con actividad osmótica en el espacio intersticial
Aumento de la permeabilidad capilar
Sustancia P
Histamina y sustancias relacionadas
Cininas, etc.
Flujo linfático inadecuado

OTRAS FUNCIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Cantidades apreciables de proteína entran en el líquido intersticial en el hígado y el intestino, y cantidades menores lo hacen desde la sangre de otros tejidos. Las macromoléculas ingresan a los linfáticos, tal vez por las uniones entre las células endoteliales, y las proteínas regresan a la corriente sanguínea a través de los linfáticos. La cantidad de proteína que retorna de esta manera en un día es igual a 25 a 50% de la proteína plasmática total circulante.

El transporte de los ácidos grasos de cadena larga y el colesterol absorbidos desde el intestino por los linfáticos se describe en el capítulo 27.

VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTESTINAL

La cantidad de líquido en los espacios intersticiales depende de la presión capilar, la presión del líquido intersticial, la presión oncótica, el coeficiente de filtración capilar, el número de capilares activos, el flujo linfático y el volumen total de líquido extracelular (ECF). La proporción entre la resistencia venular precapilar y poscapilar también es importante. La constricción precapilar disminuye la presión de filtración, mientras la constricción poscapilar la eleva. Los cambios en cualquiera de estas variables producen cambios en el volumen del líquido intersticial. Los factores que fomentan el aumento de dicho volumen se resumen en el cuadro 32-13. El **edema** es la acumulación de líquido intersticial en cantidades excesivas.

En los tejidos activos, la presión capilar se incrementa, a menudo hasta el punto de sobrepasar la presión oncótica a todo lo largo del capilar. Además, los metabolitos con actividad osmótica pueden acumularse de manera temporal en el líquido intersticial porque es imposible eliminarlos a la velocidad que se producen. A medida que éstos se acumulan, ejercen un efecto osmótico que disminuye la magnitud del gradiente osmótico generado por la presión oncótica. Por tanto, la cantidad de líquido que sale de los capilares aumenta mucho y la que ingresa se reduce. El flujo linfático se incrementa; esto disminuye el volumen de líquido, el cual de otra manera se acumularía, pero el ejercicio del músculo, por ejemplo, incrementa más el volumen hasta 25%.

El líquido intersticial tiende a acumularse en las regiones en declive por efecto de la gravedad. En posición vertical, los capilares de las piernas están protegidos de la presión arterial alta por las arteriolas, pero la presión venosa elevada se transmite a ellos por las vénulas. Las contracciones del músculo esquelético preservan la presión venosa baja porque bombean la sangre al corazón (véase antes) cuando el individuo se mueve; sin embargo, si permanece de pie por periodos prolongados, al final se acumula líquido y aparece el edema. Los tobillos también se hinchan durante viajes prolongados cuando los viajeros permanecen sentados por largo tiempo con los pies en declive. La obstrucción venosa contribuye al edema en estas situaciones.

Siempre que hay retención anómala de sal en el organismo, también se retiene agua. La sal y el agua se distribuyen en todo el líquido extracelular y, como el volumen de líquido intersticial aumenta, como consecuencia hay predisposición al edema. La retención de sal y agua es un factor en el edema presente en la insuficiencia cardiaca, la nefrosis y la cirrosis, pero también existen variaciones en los mecanismos que regulan el desplazamiento de líquido a través de las paredes capilares en estas enfermedades. Por ejemplo, en la insuficiencia cardiaca congestiva, la presión venosa casi siempre se eleva, con un incremento consecuente en la presión capilar. En la cirrosis hepática, la presión oncótica es baja porque la síntesis hepática de proteínas plasmáticas disminuye y, en la nefrosis, la presión oncótica es baja debido a la pérdida de grandes cantidades de proteína en la orina.

Otra causa de edema es el drenaje linfático inadecuado. El edema originado por la obstrucción linfática se denomina **linfedema**, y el líquido de este edema tiene un alto contenido proteínico. Si persiste, causa un trastorno inflamatorio crónico que conduce a la fibrosis del tejido intersticial. Una causa de linfedema es la mastectomía radical, durante la cual se extirpan los ganglios linfáticos axilares y esto reduce el drenaje linfático. En la filariasis, los gusanos parásitos migran a los linfáticos y los obstruyen. Con el tiempo, la acumulación de líquido más la reacción del tejido dan origen a la hinchazón masiva, casi siempre en las piernas o el escroto (**elefantiasis**).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre consiste en una suspensión de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en un líquido rico en proteínas conocido como plasma.
- Las células sanguíneas se originan en la médula ósea y están sujetas a renovación regular; la mayoría de las proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado.
- La hemoglobina, almacenada en los eritrocitos, transporta oxígeno a los tejidos periféricos. La hemoglobina fetal está especializada para facilitar la difusión de oxígeno de la madre al feto durante el desarrollo. Las formas mutantes de hemoglobina causan anomalías eritrocíticas y anemia.
- Oligosacáridos de estructuras complejas, específicos por grupos de individuos, constituyen la base del sistema ABO de grupos sanguíneos. Los oligosacáridos del grupo sanguíneo AB, así como otras moléculas de grupo sanguíneo, pueden inducir la producción de anticuerpos en sujetos no expuestos antes, luego de transfusiones inapropiadas, con consecuencias potencialmente graves consecutivas a la aglutinación de los eritrocitos.
- La sangre fluye del corazón a las arterias y las arteriolas, de allí a los capilares y, al final, a vénulas y venas para regresar al corazón. Cada segmento de la vasculatura tiene propiedades contráctiles específicas y mecanismos reguladores con una participación fisiológica. Los principios físicos de la presión, la tensión de la pared y el calibre vascular regulan el flujo sanguíneo en cada segmento de la circulación.
- La transferencia de oxígeno y nutrimentos de la sangre a los tejidos, así como la recolección de desechos metabólicos, ocurre sólo en los lechos capilares.
- El líquido también sale de la circulación a través de las paredes capilares. Una parte se reabsorbe; el resto entra al sistema linfático, el cual al final drena en las venas subclavias para regresar al líquido a la corriente sanguínea.
- La hipertensión es el aumento en la presión sanguínea media, casi siempre crónica y frecuente en los seres humanos. La hipertensión puede tener consecuencias graves si no se trata. Casi todos los casos de hipertensión son de causa desconocida, pero varias mutaciones génicas explican modalidades inusuales de la enfermedad y aportan información sobre los mecanismos que controlan la dinámica del sistema circulatorio y su integración a otros órganos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. ¿Cuál de los siguientes tiene el área transversal *total* más grande de todo el cuerpo?
   A) arterias
   B) arteriolas
   C) capilares
   D) vénulas
   E) venas

2. El flujo linfático del pie
   A) aumenta cuando un individuo se levanta de la posición supina y se pone de pie
   B) se incrementa si se masajea el pie
   C) aumenta cuando la permeabilidad capilar disminuye
   D) se reduce si las válvulas de las piernas son incompetentes
   E) disminuye con el ejercicio

3. La presión en un capilar del músculo esquelético es de 35 mmHg en el extremo arteriolar y de 14 mmHg en el venular. La presión intersticial es de 0 mmHg. La presión coloidosmótica es de 25 mmHg en el capilar y de 1 mmHg en el intersticio. La fuerza neta que produce el movimiento del líquido a través de la pared capilar en el extremo arteriolar es de
   A) 3 mmHg hacia fuera del capilar
   B) 3 mmHg hacia el interior del capilar
   C) 10 mmHg hacia fuera del capilar
   D) 11 mmHg hacia fuera del capilar
   E) 11 mmHg hacia dentro del capilar

4. La velocidad del flujo sanguíneo
   A) es mayor en los capilares que en las arteriolas
   B) es mayor en las venas que en las vénulas
   C) es mayor en las venas que en las arterias
   D) cae a cero en la aorta descendente durante la diástole
   E) se reduce en un área constreñida de un vaso sanguíneo

5. Cuando aumenta el radio de los vasos de resistencia, ¿cuál de los siguientes se incrementa?
   A) presión sanguínea sistólica
   B) presión sanguínea diastólica
   C) viscosidad sanguínea
   D) hematócrito
   E) flujo sanguíneo capilar

6. Cuando aumenta la viscosidad sanguínea, ¿cuál de los siguientes se incrementa?
   A) la presión sanguínea media
   B) el radio de los vasos de resistencia
   C) el radio de los vasos de capacitancia
   D) la presión venosa central
   E) el flujo sanguíneo capilar

7. Un farmacólogo descubre un fármaco que estimula la producción de receptores para factor de crecimiento endotelial vascular. Está emocionado porque este compuesto podría ser valioso en el tratamiento de
   A) cardiopatía coronaria
   B) cáncer
   C) enfisema
   D) diabetes insípida
   E) dismenorrea

8. ¿Por qué la respuesta dilatadora a la acetilcolina inyectada cambia a reacción constrictora cuando se daña el endotelio?
   A) porque se genera más sodio
   B) porque se produce más bradicinina
   C) porque el daño disminuye el pH de las capas restantes de la arteria
   D) porque el daño aumenta la producción de endotelina en el endotelio
   E) porque el daño interfiere con la producción de óxido nítrico en el endotelio

RECURSOS DEL CAPÍTULO

de Montalembert M: Management of sickle cell disease. Brit Med J 2008;337:626.

Miller JL: Signaled expression of fetal hemoglobin during development. Transfusion 2005;45:1229.

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411.

Semenza GL: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem 2007;102:840.

CAPÍTULO

33

Mecanismos reguladores cardiovasculares

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Esbozar los mecanismos neurales que controlan la presión sanguínea arterial y la frecuencia cardiaca, incluidos los receptores; vías aferentes y eferentes; vías integradoras centrales, así como mecanismos efectores implicados.
- Describir los efectos directos del dióxido de carbono y la hipoxia en las áreas vasomotoras del bulbo raquídeo.
- Describir cómo contribuye el proceso de autorregulación al control del calibre vascular.
- Identificar los factores paracrinos y las hormonas que regulan el tono vascular, sus fuentes y mecanismos de acción.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos y otros mamíferos han desarrollado múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares. Estos mecanismos aumentan el suministro sanguíneo a los tejidos activos e incrementan o disminuyen la pérdida de calor corporal mediante la redistribución de la sangre. En presencia de desafíos como una hemorragia, preservan el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro. Cuando el desafío que se enfrenta es grave, el flujo hacia estos órganos se mantiene a expensas de la circulación en el resto del organismo.

Los ajustes circulatorios se realizan mediante la modificación del gasto de la bomba (corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo las arteriolas) o modificación de la cantidad de sangre acumulada en los vasos de capacitancia (las venas). La regulación del gasto cardiaco se describe en el capítulo 31. El calibre de las arteriolas se ajusta en parte por autorregulación (cuadro 33-1). También aumenta en los tejidos activos por efecto de metabolitos vasodilatadores de producción local, se modifica por sustancias secretadas en el endotelio y se somete a la regulación sistémica de sustancias vasoactivas circulantes y los nervios que llegan a las arteriolas. Asimismo, el calibre de los vasos de capacitancia se modifica debido a las sustancias vasoactivas circulantes y a los nervios vasomotores. Los mecanismos reguladores sistémicos tienen acción sinérgica con los procesos locales y ajustan las respuestas vasculares en todo el cuerpo.

Los términos **vasoconstricción** y **vasodilatación** casi siempre se usan para referirse a la constricción y la dilatación de los vasos de resistencia. Los cambios en el calibre de las venas se denominan específicamente **venoconstricción** y **venodilatación**.

CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

MECANISMOS REGULADORES NERVIOSOS

Aunque las arteriolas y los otros vasos de resistencia tienen una inervación más densa, todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares y las vénulas, contienen músculo liso y reciben fibras nerviosas motoras de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras que llegan a los vasos de resistencia regulan el flujo sanguíneo en los tejidos y la presión sanguínea. Las fibras que van a los vasos de capacitancia venosa varían el volumen de sangre “almacenado” en las venas. La inervación de la mayoría de las venas es escasa, pero las esplácnicas están bien inervadas. La venoconstricción se produce por estímulos que también activan los nervios vasoconstrictores de las arteriolas. El descenso resultante en la capacidad venosa aumenta el retorno venoso, lo cual desplaza la sangre a la parte arterial de la circulación.

INERVACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Las fibras noradrenérgicas simpáticas terminan en los vasos sanguíneos en todas partes del organismo para mediar la vasoconstricción. Además de su inervación vasoconstrictora, los vasos de resistencia de los músculos esqueléticos están inervados por fibras vasodilatadoras, las cuales aunque viajan con los nervios simpáticos, son colinérgicas (**sistema vasodilatador colinérgico simpático**). Las fibras vasodilatadoras no tienen actividad tónica, pero las fibras vasoconstrictoras que van a la mayoría de los lechos vasculares poseen alguna actividad tónica. Cuando se cortan los nervios simpáticos (**simpatectomía**), los vasos sanguíneos se dilatan. En la mayoría de los tejidos, la vasodilatación se produce por descenso en la velocidad de la descarga tónica en los nervios vasoconstrictores, aunque en los músculos esqueléticos puede generarse por activación del sistema vasodilatador colinérgico simpático (cuadro 33-1).

INERVACIÓN CARDIACA

Los impulsos de los nervios simpáticos al corazón aumentan la frecuencia cardiaca (**efecto cronotrópico**), la velocidad de transmisión en el tejido conductor cardiaco (**efecto dromotrópico**) y la fuerza de contracción (**efecto inotrópico**). También inhiben los efectos de la estimulación parasimpática vagal, tal vez por liberación del neuropéptido Y, el cual corresponde a un cotransmisor en las terminaciones simpáticas. Los impulsos en las fibras vagales disminuyen la frecuencia cardiaca. En reposo, existe una cantidad moderada de descarga tónica en los nervios simpáticos cardiacos, pero con descarga vagal tónica considerable (**tono vagal**), tanto en seres humanos como en otros animales grandes. Después de suministrar parasimpatolíticos, como la atropina, la frecuencia cardiaca del ser humano aumenta desde 70, su valor normal en reposo, a 150 o 180 latidos por minuto porque el tono simpático queda sin oposición. En quienes se bloquean ambos sistemas, el noradrenérgico y el colinérgico, la frecuencia cardiaca es cercana a 100 latidos por minuto.

CONTROL CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular se halla bajo las influencias nerviosas provenientes de varias partes del cerebro (fig. 17-6), el cual a su vez recibe retroalimentación de receptores sensitivos en la vasculatura (p. ej., barorreceptores). En la figura 33-1, se muestra un modelo simplificado del circuito de control por retroalimentación. El aumento en las señales nerviosas del tallo encefálico a los nervios simpáticos reduce el diámetro vascular (constricción arteriolar), incrementa el volumen por latido y la frecuencia cardiaca, lo cual contribuye a la elevación de la presión sanguínea. A su vez, esto origina un aumento en la actividad de los barorreceptores, los cuales emiten señales al tallo encefálico para disminuir las señales nerviosas hacia los nervios simpáticos.

La vasoconstricción y el descenso en la cantidad de sangre en los reservorios venosos casi siempre acompañan a los aumentos en la constricción arteriolar, aunque los cambios en los vasos de capacitancia no siempre son paralelos a las variaciones en los vasos de resistencia. En presencia de un incremento en la actividad nerviosa simpática en el corazón y la vasculatura, casi siempre hay un decremento relacionado en la actividad de las fibras vagales que van al corazón. Por el contrario, un descenso en la actividad simpática genera vasodilatación, reducción de la presión sanguínea y aumento en el almacenamiento sanguíneo en los reservorios venosos. Por lo general hay un descenso concomitante en la frecuencia cardiaca, pero esto se debe sobre todo a la estimulación de la inervación vagal del corazón.

CUADRO 33-1 Resumen de factores que afectan el calibre de las arteriolas

Constricción	Dilatación
Factores locales	
Descenso de temperatura local	Aumento de CO_2 y decremento de O_2
Autorregulación	Aumento de K^+, adenosina, lactato, etc.
	Descenso de pH local
	Aumento de temperatura local
Productos endoteliales	
Endotelina-1	Óxido nítrico
Liberación local de serotonina plaquetaria	Cininas
Tromboxano A_2	Prostaciclina
Hormonas circulantes	
Adrenalina (salvo en músculo esquelético e hígado)	Adrenalina en músculo esquelético e hígado
Noradrenalina	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina α (CGRP-α)
Arginina vasopresina	Sustancia P
Angiotensina II	Histamina
Inhibidor de Na^+-K^+ ATPasa circulante	Péptido auricular natriurético
Neuropéptido Y	Péptido intestinal vasoactivo
Factores neurales	
Aumento en la descarga de nervios simpáticos	Disminución de la descarga de los nervios simpáticos
	Activación de nervios vasodilatadores colinérgicos simpáticos en músculo esquelético

CONTROL BULBAR DEL APARATO CARDIOVASCULAR

Una de las principales fuentes de señales excitadoras de los nervios simpáticos que controlan la vasculatura son las neuronas

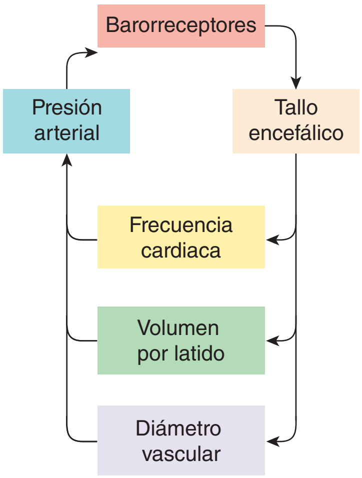

Barorreceptores
Tallo encefálico
Presión arterial
Frecuencia cardiaca
Volumen por latido
Diámetro vascular

FIGURA 33-1 **Control de la presión arterial por retroalimentación.** La señal excitadora del tallo encefálico a los nervios simpáticos que van al corazón y a la vasculatura, aumenta la frecuencia cardiaca y el volumen por latido, y disminuye el diámetro vascular. En conjunto, estos efectos aumentan la presión sanguínea, lo cual activa el reflejo barorreceptor para reducir la actividad en el tallo encefálico.

situadas cerca de la superficie pial en el bulbo raquídeo, en su región ventrolateral rostral (RVLM; fig. 33-2). A veces, esta región se denomina área vasomotora. Los axones de las neuronas de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo se dirigen en sentido dorsal y medial, luego descienden en la columna lateral de la médula espinal a la columna gris intermediolateral (IML) toracolumbar. Aquéllas contienen feniletanolamina *N*-metil transferasa (PNMT; cap. 7), pero parece que el transmisor excitador que secretan es glutamato y no adrenalina. La compresión neurovascular de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo se ha vinculado a veces con hipertensión esencial en seres humanos (recuadro clínico 33-1).

La actividad de las neuronas de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo depende de muchos factores (cuadro 33-2). No sólo incluye las fibras muy importantes de los barorreceptores arteriales y venosos, sino también las fibras de otras partes del sistema nervioso y de quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Además, algunos estímulos actúan de manera directa sobre el área vasomotora.

Hay haces descendentes desde la corteza cerebral (sobre todo la corteza límbica) al área vasomotora, los cuales tienen un relevo en el hipotálamo. Estas fibras son las encargadas del aumento en

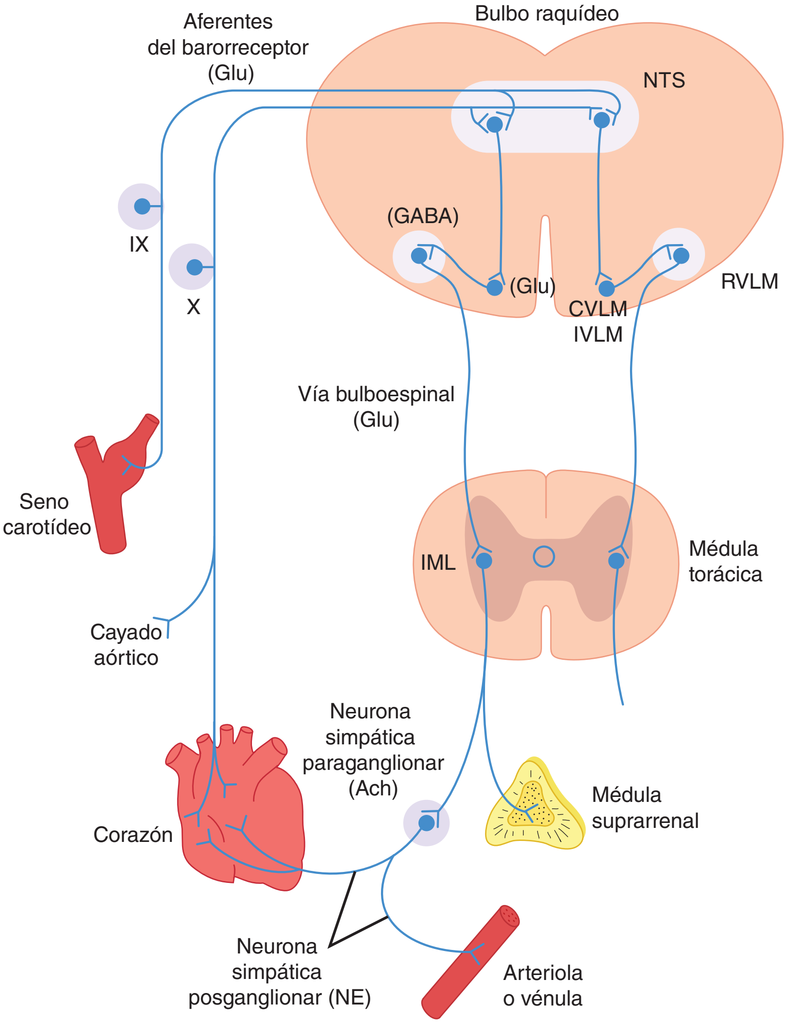

Aferentes del barorreceptor (Glu)
Bulbo raquídeo
NTS
(GABA)
(Glu)
IX
X
RVLM
CVLM
IVLM
Vía bulboespinal (Glu)
Seno carotídeo
IML
Médula torácica
Cayado aórtico
Neurona simpática paraganglionar (Ach)
Médula suprarrenal
Corazón
Neurona simpática posganglionar (NE)
Arteriola o vénula

FIGURA 33-2 **Vías básicas implicadas en el control bulbar de la presión arterial.** No se muestran las vías eferentes vagales que disminuyen la frecuencia cardiaca. Los neurotransmisores putativos en las vías se indican entre paréntesis. Glu, glutamato; GABA, ácido aminobutírico γ; Ach, acetilcolina; NE, noradrenalina; IML, columna gris intermediolateral; NTS, núcleo del haz solitario; CVLM, IVLM, RVLM, partes ventrolateral caudal, intermedia y rostral del bulbo raquídeo; IX, nervio glosofaríngeo; X, nervio vago.

RECUADRO CLÍNICO 33-1

Hipertensión esencial y compresión neurovascular de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo (RVLM)

En casi 80% de los pacientes con presión sanguínea alta, se desconoce la causa de la hipertensión; en estos casos, se dice que tienen **hipertensión esencial**. Hay datos disponibles que apoyan la idea de que la **compresión neurovascular** de la parte ventrolateral rostral del bulbo raquídeo se relaciona con hipertensión esencial en algunos sujetos. En el decenio de 1970, el doctor Peter Jannetta, un neurocirujano de Pittsburg, Pennsylvania, desarrolló una técnica para la "descompresión microvascular" del bulbo raquídeo en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y el espasmo hemifacial, que él atribuía a la compresión pulsátil de las arterias vertebral y cerebral posteroinferior sobre el V y el VII pares craneales. El desplazamiento de las arterias para alejarlas de los nervios conducía a la reversión de los síntomas neurológicos en muchos casos. Algunos de estos pacientes también eran hipertensos y tuvieron reducciones posoperatorias en la presión arterial. Más tarde, unos cuantos estudios en seres humanos hallaron que la descompresión quirúrgica de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo a veces aliviaba la hipertensión. Hay varios informes de pacientes con un schwannoma o un meningioma cercanos a dicha región en quienes la hipertensión se revierte con la descompresión quirúrgica. La angiografía por resonancia magnética (MRA) se ha usado para comparar la incidencia de compresión neurovascular en sujetos hipertensos y normotensos, y para relacionar los índices de actividad nerviosa simpática con la presencia o la ausencia de compresión. Algunos de estos estudios mostraron mayor incidencia de la coexistencia de compresión neurovascular e hipertensión esencial, en comparación con otras modalidades de hipertensión o presión sanguínea normal; sin embargo, otros mostraron la presencia de compresión en sujetos normotensos. Por otro lado, hubo marcada relación positiva entre la presencia de compresión neurovascular y aumento de la actividad simpática.

CUADRO 33-2 Factores que afectan la actividad de la región ventrolateral rostral del bulbo (RVLM)

Estimulación directa
CO_2
Hipoxia
Señales excitadoras
Corteza a través del hipotálamo
Sustancia gris periacueductal mesencefálica
Formación reticular del tallo encefálico
Vías del dolor
Aferentes somáticas (reflejo somatosimpático)
Quimiorreceptores carotídeos y aórticos
Señales inhibidoras
Corteza a través del hipotálamo
Región ventrolateral caudal del bulbo
Núcleos del rafe caudal bulbar
Aferentes de inflación pulmonar
Barorreceptores carotídeos, aórticos y cardiopulmonares

la presión sanguínea y la taquicardia que producen las emociones, como la excitación sexual y la ira. Las conexiones entre el hipotálamo y el área vasomotora son recíprocas, con aferentes del tallo encefálico que cierran el circuito.

La inflación pulmonar induce vasodilatación y descenso de la presión sanguínea. Esta respuesta está mediada por las aferentes vagales de los pulmones que inhiben la señal vasomotora. Por lo general, el dolor causa aumento de la presión arterial por impulsos aferentes de la formación reticular, los cuales convergen en la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo. Sin embargo, el dolor intenso y prolongado tal vez origine vasodilatación y lipotimia. Tal vez la actividad en las aferentes de músculos en el ejercicio tenga un efecto presor similar a través de la vía hacia la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo. La respuesta presora a la estimulación de nervios aferentes somáticos se denomina **reflejo somatosimpático**.

A diferencia de la vasculatura, el corazón está controlado por nervios simpáticos y parasimpáticos (vagales). El bulbo raquídeo es un sitio importante de origen de señales excitadoras hacia las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo (fig. 33-3). En el cuadro 33-3, se resumen las situaciones que influyen en la frecuencia cardiaca. En general, los estímulos que aumentan esta última también elevan la presión sanguínea, mientras aquellos que disminuyen la frecuencia cardiaca, reducen la presión arterial. Sin embargo, hay excepciones, como la hipotensión y la taquicardia generadas por la estimulación de los receptores auriculares de estiramiento, y la generación de hipertensión y bradicardia por el aumento en la presión intracraneal.

BARORRECEPTORES

Los **barorreceptores** son receptores de estiramiento en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos. Los receptores del **seno carotídeo** y el **cayado aórtico** vigilan la circulación arterial. También existen receptores en las paredes de las aurículas derecha e izquierda, a la entrada de la vena cava superior, la vena cava inferior y las venas pulmonares, así como en la circulación pulmonar. El conjunto de estos receptores en la parte de baja presión de la circulación se denomina **receptores cardiopulmonares**.

El seno carotídeo es una pequeña dilatación de la arteria carótida interna, justo arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva en sus ramas externa e interna (fig. 33-4). Los barorreceptores se ubican en esta dilatación; asimismo, se encuentran en la pared del cayado aórtico. Los receptores se sitúan en la adventicia de los vasos. Las fibras nerviosas aferentes

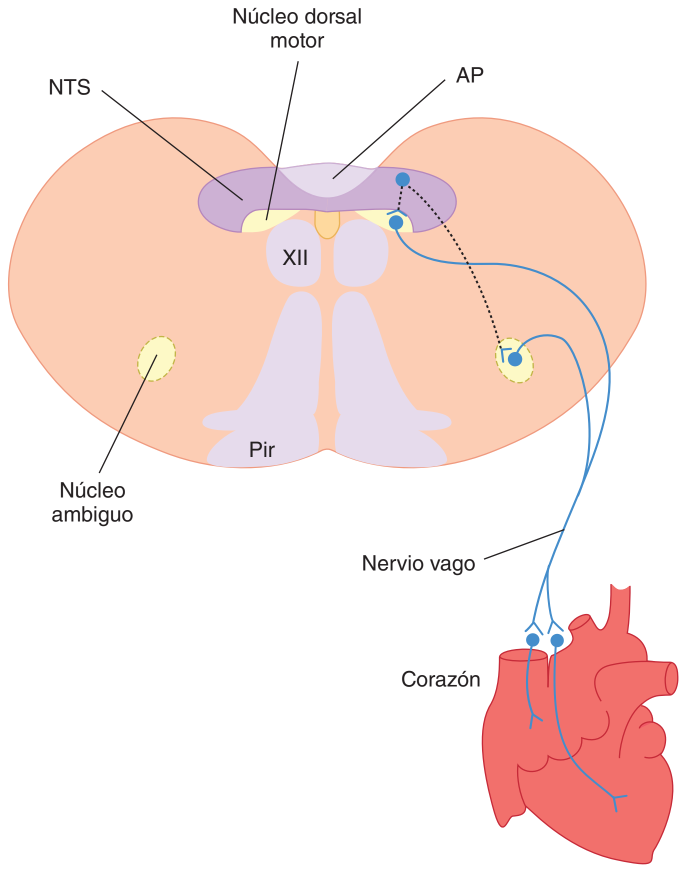

Núcleo dorsal motor
NTS
AP
XII
Pir
Núcleo ambiguo
Nervio vago
Corazón

FIGURA 33-3 Vías básicas participantes en el control bulbar de la frecuencia cardiaca mediante el nervio vago. Las neuronas del núcleo del haz solitario (NTS) (línea punteada) se proyecta a las neuronas parasimpáticas preganglionares cardiacas y las inhibe, sobre todo en el núcleo ambiguo. Algunas se ubican también en el núcleo motor dorsal del vago; sin embargo, este último contiene sobre todo neuronas motoras vagales que se proyectan al tubo digestivo. AP, área postrema; Pir, pirámide; XII, núcleo del hipogloso.

del seno carotídeo forman una rama distinta del nervio glosofaríngeo, el **nervio del seno carotídeo**. Las fibras del cayado aórtico forman una rama del nervio vago, el **nervio depresor aórtico**.

Los barorreceptores se estimulan por distensión de las estructuras en las cuales se localizan; por ello, emiten señales a mayor velocidad cuando se eleva la presión en estas estructuras. Sus fibras aferentes pasan por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el bulbo raquídeo. La mayoría termina en el núcleo del haz solitario y el transmisor excitador que secretan es el glutamato (fig. 33-2). Las proyecciones excitadoras (glutamato) se extienden del núcleo del haz solitario a la parte ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM), donde estimulan a las neuronas inhibidoras secretoras de ácido aminobutírico γ (GABA) que se proyectan a la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo. Las proyecciones excitadoras también se extienden del núcleo del haz solitario a las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal (fig. 33-3). Por tanto, el aumento en la descarga del barorreceptor *inhibe* la descarga tónica de los nervios simpáticos y *excita* los nervios vagales del corazón. Estos cambios nerviosos generan vasodilatación, venodilatación, caída de la presión sanguínea, bradicardia y descenso del gasto cardiaco.

CUADRO 33-3 Factores que afectan la frecuencia cardiaca

Frecuencia cardiaca acelerada por:
Descenso de actividad en barorreceptores arteriales
Aumento de actividad en receptores de estiramiento auricular
Inspiración
Excitación
Ira
La mayoría de los estímulos dolorosos
Hipoxia
Ejercicio
Hormonas tiroideas
Fiebre
Frecuencia cardiaca disminuida por:
Aumento en la actividad de los barorreceptores arteriales
Espiración
Temor
Aflicción
Estimulación de las fibras del dolor en el nervio trigémino
Aumento de presión intracraneal

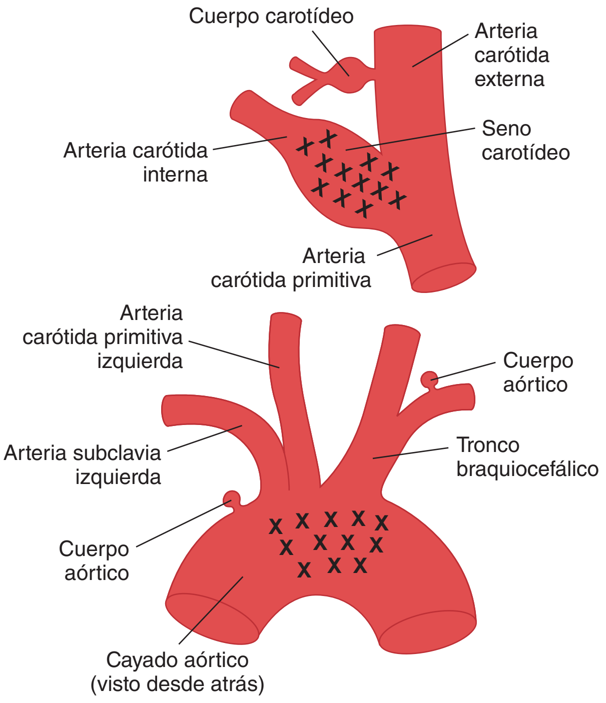

Cuerpo carotídeo
Arteria carótida externa
Arteria carótida interna
Seno carotídeo
Arteria carótida primitiva
Arteria carótida primitiva izquierda
Cuerpo aórtico
Arteria subclavia izquierda
Tronco braquiocefálico
Cuerpo aórtico
Cayado aórtico (visto desde atrás)

FIGURA 33-4 Áreas barorreceptoras en el seno carotídeo y cayado aórtico. X, sitios donde se localizan los receptores. También se muestran los cuerpos carotídeo y aórtico, los cuales contienen quimiorreceptores.

ACTIVIDAD NERVIOSA DE LOS BARORRECEPTORES

Los barorreceptores son más sensibles a la presión pulsátil que a la presión constante. Un declive en la presión del pulso sin cambio en la presión media reduce la velocidad de descarga del barorreceptor, lo cual da lugar a un aumento de la presión sanguínea y taquicardia. Con cifras normales de presión arterial (presión media cercana a 100 mmHg), aparece una salva de potenciales de acción en una sola fibra del barorreceptor durante la sístole, pero hay pocos potenciales de acción en la diástole temprana (fig. 33-5). Con presiones medias menores, este cambio fásico en la activación es aún más marcado, con actividad sólo durante la sístole. Con estas presiones bajas, la velocidad general de activación se reduce de manera considerable. El umbral para inducir actividad en el nervio del seno carotídeo es cercano a 50 mmHg; la acción máxima ocurre con 200 mmHg.

Cuando se aísla un seno carotídeo y se perfunde, con desnervación de los demás barorreceptores, no hay descarga en las fibras aferentes del seno perfundido y no se origina caída de la presión sanguínea ni de la frecuencia cardiaca del animal cuando la presión de perfusión es menor de 30 mmHg (fig. 33-6). En el seno carotídeo, con presiones de perfusión de 70 a 110 mmHg hay una relación casi lineal entre la presión de perfusión y la reducción súbita de la presión sanguínea sistémica y la frecuencia cardiaca. Con presiones de perfusión mayores de 150 mmHg ya no hay un aumento adicional en la respuesta, tal vez porque la frecuencia de descarga del barorreceptor y el grado de inhibición de la actividad nerviosa simpática son máximos.

Con base en la descripción previa, resulta evidente que los barorreceptores del lado arterial de la circulación, sus conexiones aferentes con las áreas cardiovasculares bulbares y las vías eferentes de estas áreas constituyan un mecanismo de retroalimentación refleja que estabiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. Cualquier caída en la presión sanguínea sistémica disminuye la descarga inhibidora en los nervios amortiguadores, con un incremento compensador en la presión sanguínea y el gasto cardiaco. Cualquier aumento en la presión induce dilatación de las arteriolas y reduce el gasto cardiaco hasta que la presión sanguínea regresa a su nivel normal previo.

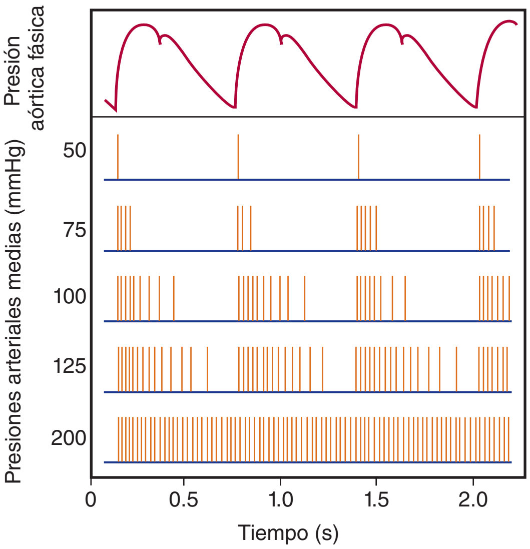


FIGURA 33-5 **Descargas (líneas verticales) en una sola fibra nerviosa aferente del seno carotídeo con varios niveles de presión arterial media, graficadas contra los cambios en la presión aórtica en el tiempo.** Los barorreceptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, como se muestra en el registro de la presión aórtica fásica. (Con autorización de Berne RM, Levy MN: *Cardiovascular Physiology*, 3rd ed. Mosby, 1977.)

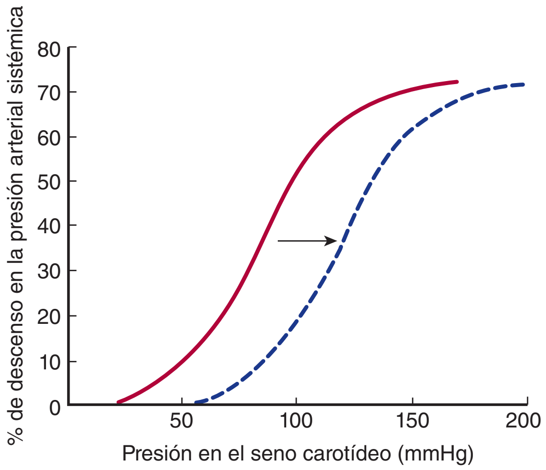


FIGURA 33-6 **Caída de la presión arterial sistémica producida por incremento de varios valores de la presión en el seno carotídeo aislado. Línea continua:** respuesta en un mono normal. **Línea punteada:** respuesta en un mono hipertenso que demuestra el reajuste del barorreceptor (flecha).

REAJUSTE DE BARORRECEPTORES

En la hipertensión crónica, el mecanismo reflejo barorreceptor se "reajusta" para mantener una presión sanguínea alta, en lugar de la normal. En estudios de perfusión en animales con hipertensión experimental, el incremento de la presión en el seno carotídeo aislado reduce la presión sistémica elevada; el descenso en la presión de perfusión incrementa la presión alta (fig. 33-6). Se sabe poco sobre cómo y porqué ocurre esto, pero el reajuste se presenta pronto en animales de experimentación; también éste se revierte con rapidez, tanto en animales de experimentación como en situaciones clínicas.

FUNCIÓN DE LOS BARORRECEPTORES EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA A CORTO PLAZO

Los cambios en la frecuencia del pulso y la presión sanguínea que ocurren en seres humanos cuando se ponen de pie o se acuestan, se deben en mayor medida a los reflejos barorreceptores. La función de los receptores puede probarse mediante la vigilancia de los cambios en la frecuencia cardiaca en función del aumento de la presión sanguínea durante la infusión del agonista adrenérgico α fenilefrina. En la figura 33-7, se muestra una respuesta normal; desde una presión sistólica aproximada de 120 a 150 mmHg, hay una relación lineal entre la presión y el decremento de la frecuencia cardiaca (mayor intervalo RR). Los barorreceptores son muy importantes en el control de la presión sanguínea a

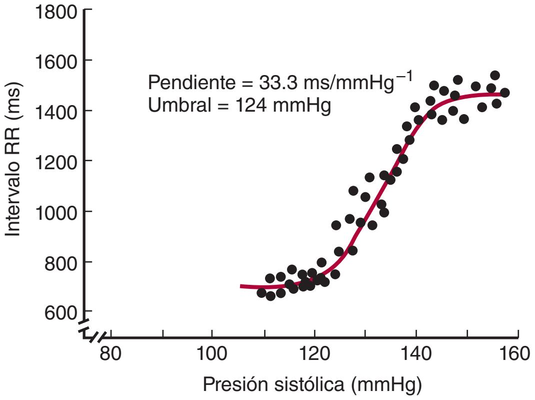


FIGURA 33-7 **Descenso mediado por el barorreflejo en la frecuencia cardiaca durante la infusión de fenilefrina en un sujeto humano.** Nótese que los valores del intervalo RR del electrocardiograma, los cuales se grafican en el eje vertical, guardan una proporción inversa con la frecuencia cardiaca. (Con autorización de Kotrly K y cols.: Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. Br J Anaesth 1986;58:406.)

corto plazo. La activación del reflejo permite los ajustes rápidos en la presión sanguínea como respuesta a cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica durante el ejercicio.

Al principio, la presión arterial se eleva de manera súbita después de la sección bilateral de los nervios barorreceptores o de lesiones bilaterales del núcleo del haz solitario. Sin embargo, luego de un tiempo la presión sanguínea media regresa casi a los niveles de control, pero hay enormes fluctuaciones en la presión durante el día. La eliminación del reflejo barorreceptor impide que un individuo responda a los estímulos que causan cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica, incluidos los ejercicios y los cambios posturales. A largo plazo, el cambio en la presión sanguínea causado por la pérdida del reflejo barorreceptor se denomina **hipertensión neurógena**.

RECEPTORES AURICULARES DE ESTIRAMIENTO

Los receptores de estiramiento en las aurículas son de dos tipos: los que emiten descargas sobre todo durante la sístole auricular (tipo A) y aquellos que generan descargas sobre todo al final de la diástole, al momento del llenado auricular máximo (tipo B). La descarga de los barorreceptores tipo B aumenta cuando el retorno venoso se incrementa, y disminuye con la respiración con presión positiva, lo cual indica que estos barorreceptores responden sobre todo a la distensión de las paredes auriculares. Los ajustes circulatorios reflejos iniciados por el aumento en la descarga de la mayoría, si no en todos estos receptores, incluyen vasodilatación y reducción súbita de la presión sanguínea. Sin embargo, la frecuencia cardiaca se incrementa, en lugar de disminuir.

RECEPTORES CARDIOPULMONARES

Los receptores en las superficies endocárdicas de los ventrículos se activan durante la distensión ventricular. La respuesta es bradicardia vagal e hipotensión, comparable a un reflejo barorreceptor. Es probable que los receptores de estiramiento del ventrículo izquierdo participen en la preservación del tono vagal que conserva la frecuencia cardiaca baja en reposo. Se conocen varias sustancias inductoras de los reflejos por la activación de quimiorreceptores cardiopulmonares y quizá participen en varios trastornos cardiovasculares (recuadro clínico 33-2).

RECUADRO CLÍNICO 33-2

Receptores cardiopulmonares quimiosensibles

Desde hace casi 150 años, se sabe que la activación de las fibras vagales C quimiosensibles en la región cardiopulmonar (p. ej., región yuxtacapilar de los alvéolos, ventrículos, aurículas, grandes venas y arteria pulmonar) causa bradicardia marcada, hipotensión y un periodo breve de apnea seguido de respiración rápida y superficial. Este patrón de respuesta se llama **reflejo de Bezold-Jarisch** y recibió los nombres de los individuos que comunicaron por primera vez estos datos. Este reflejo puede inducirse con diversas sustancias, incluidas capsaicina, serotonina, fenilbiguanida y veratridina en gatos, conejos y roedores. Aunque al principio se consideró una curiosidad farmacológica, cada vez hay más evidencia que apoya la idea de que el reflejo de Bezold-Jarisch se activa durante algunas situaciones fisiopatológicas. Por ejemplo, este reflejo puede activarse durante la isquemia y la reperfusión miocárdicas como resultado del aumento en la producción de radicales de oxígeno y por agentes usados como contraste radiográfico para la angiografía coronaria. Esto quizá contribuya a la hipotensión que con frecuencia es una complicación resistente de esta enfermedad. La activación de receptores cardiopulmonares quimiosensibles tal vez también sea parte de un mecanismo de defensa que protege a las personas de peligros químicos tóxicos. La activación de los reflejos cardiopulmonares puede reducir la cantidad de contaminantes inspirados absorbidos en la sangre, lo cual protege los órganos vitales de la toxicidad potencial de dichos contaminantes y facilita la eliminación de los mismos. Por último, el síndrome de lentitud cardiaca con hipotensión (**síncope vasovagal**) se ha atribuido a la activación del reflejo de Bezold-Jarisch. El síncope vasovagal puede aparecer después de permanecer mucho tiempo en posición vertical, lo cual genera estancamiento de la sangre en las extremidades inferiores y disminuye el volumen sanguíneo intracardiaco (también llamado **síncope postural**). Este fenómeno se exagera si se combina con deshidratación. Los barorreceptores del seno carotídeo perciben la hipotensión arterial resultante, y las fibras aferentes de estos receptores desencadenan las señales autonómicas que aumentan la frecuencia cardiaca y la contractilidad. Sin embargo, los receptores de presión en la pared del ventrículo izquierdo responden con la emisión de señales que producen bradicardia paradójica y descenso de la contractilidad; ello causa hipotensión marcada y súbita. Asimismo, las personas sienten mareo y podrían experimentar una pérdida breve del estado de conciencia.

MANIOBRA DE VALSALVA

La función de los receptores puede valorarse mediante la vigilancia de los cambios en el pulso y la presión sanguínea que ocurren

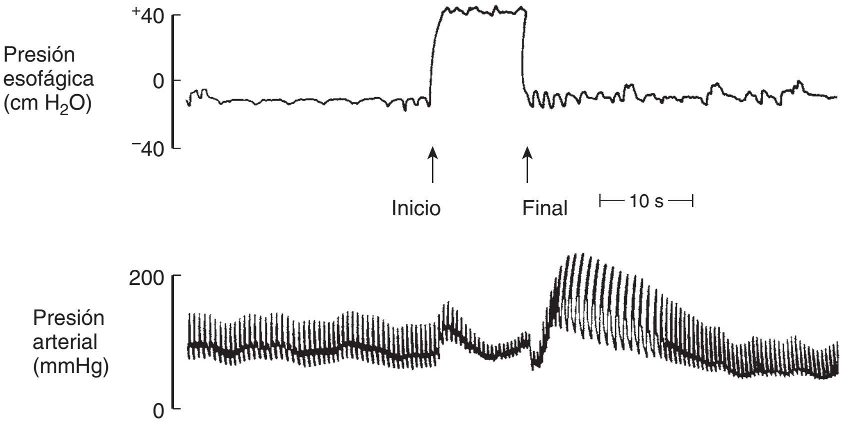


FIGURA 33-8 Diagrama de la respuesta al pujo (maniobra de Valsalva) en un varón normal, registrada con una aguja en la arteria braquial. La presión arterial se eleva al principio del esfuerzo porque el aumento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco. (Cortesía de M. McIlroy.)

como respuesta a periodos breves de pujo (espiración forzada contra la glotis cerrada: la **maniobra da Valsalva**). Ésta ocurre normalmente durante la tos, la defecación y el levantamiento de objetos pesados. La presión sanguínea se eleva al principio del pujo (fig. 33-8) porque el incremento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco. Los descensos en la presión arterial y la presión del pulso inhiben a los barorreceptores; esto genera taquicardia y aumento en la resistencia periférica. Cuando la glotis se abre y la presión intratorácica regresa a la normalidad, el gasto cardiaco se restaura, pero los vasos periféricos están constreñidos. Por tanto, la presión sanguínea se eleva por arriba de lo normal y esto estimula los barorreceptores, lo cual causa bradicardia y descenso en la presión hasta valores normales.

En pacientes sujetos a simpatectomía, aún ocurren los cambios en la frecuencia cardiaca porque los barorreceptores y los nervios vagos permanecen intactos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia autonómica, un síndrome en el cual se altera la función autonómica, no hay cambios en la frecuencia cardiaca. Por razones que todavía se desconocen, los individuos con hiperaldosteronismo primario tampoco presentan los cambios en la frecuencia cardiaca y el aumento en la presión sanguínea cuando la presión intratorácica regresa a la normalidad. Su respuesta a la maniobra de Valsalva se normaliza luego de extirpar el tumor secretor de aldosterona.

REFLEJO QUIMIORRECEPTOR PERIFÉRICO

Los **quimiorreceptores arteriales periféricos** en los **cuerpos carotídeos y aórticos** (fig. 33-2) tienen índices muy altos de flujo sanguíneo. Estos receptores se activan sobre todo por el descenso de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), pero también responden al incremento en la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y el pH. Los quimiorreceptores ejercen sus efectos principales en la respiración, pero su activación también origina vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de varios factores, incluidos los cambios en la respiración. Un efecto directo en la activación del quimiorreceptor es el aumento de la actividad nerviosa vagal. No obstante, la hipoxia produce hiperpnea y aumento en la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal, efectos ambos que causan taquicardia y aumento del gasto cardiaco. Una hemorragia generadora de hipotensión estimula los quimiorreceptores por el decremento del flujo sanguíneo a los quimiorreceptores, con la anoxia consiguiente por estancamiento en esos órganos. La descarga del quimiorreceptor contribuye a la producción de las **ondas de Mayer**. Éstas no deben confundirse con las **ondas de Traube-Hering**, las cuales corresponden a fluctuaciones en la presión sanguínea sincronizadas con la respiración. Las ondas de Mayer son oscilaciones lentas y regulares en la presión arterial que ocurren con una frecuencia aproximada de una en 20 a 40 s durante la hipotensión. En estas condiciones, la hipoxia estimula los quimiorreceptores. La estimulación eleva la presión sanguínea, lo cual mejora el flujo sanguíneo en los órganos receptores y elimina el estímulo a los quimiorreceptores; por ello, la presión cae y se inicia un nuevo ciclo.

EFECTOS DIRECTOS EN LA PARTE VENTROLATERAL ROSTRAL DEL BULBO RAQUÍDEO

Cuando la presión intracraneal aumenta, se afecta el riego sanguíneo a las neuronas de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo; la hipoxia y la hipercapnia locales incrementan su descarga. El aumento resultante en la presión arterial sistémica (**reflejo de Cushing**) tiende a restaurar el flujo sanguíneo al bulbo raquídeo y, en un intervalo considerable, la elevación de la presión sanguínea es proporcional a la de la presión intracraneal. El incremento en la presión arterial induce un descenso reflejo en la frecuencia cardiaca a través de los barorreceptores arteriales. Por esta razón, es característica la bradicardia y no la taquicardia en pacientes con hipertensión intracraneal.

La elevación de la presión parcial de dióxido de carbono estimula la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo, pero el efecto directo de la hipercapnia es la vasodilatación. Por consiguiente, las acciones central y periférica tienden a cancelarse entre sí. La hiperventilación moderada, que disminuye de modo significativo la presión de dióxido de carbono en la sangre, origina vasoconstricción cutánea y cerebral en seres humanos, pero hay poco cambio en la presión sanguínea. La exposición a altas concentraciones de dióxido de carbono se relaciona con vasodilatación cutánea y cerebral marcada, pero en otras regiones hay vasoconstricción y, casi siempre, un aumento lento en la presión sanguínea.

REGULACIÓN LOCAL

AUTORREGULACIÓN

La habilidad de los tejidos para controlar su propio flujo sanguíneo se conoce como **autorregulación**. La mayoría de los lechos vasculares posee una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante variaciones en la resistencia vascular, de manera que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante. Esta capacidad está bien desarrollada en los riñones (cap. 38), pero también se ha observado en mesenterio, músculo esquelético, cerebro, hígado y miocardio. Quizá se deba en parte a la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento (**teoría miogénica de la autorregulación**). Conforme se eleva la presión, los vasos sanguíneos se distienden, y las fibras musculares lisas vasculares que rodean los vasos se contraen. Si se propone que el músculo responde a la tensión en la pared vascular, esta teoría podría explicar el mayor grado de contracción con presiones más altas; la tensión en la pared es proporcional a la presión de distensión multiplicada por el radio del vaso (ley de Laplace; cap. 32), y la conservación de una tensión de la pared determinada conforme se eleva la presión, requeriría un descenso en el radio. Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos “metabolitos” también contribuyen a la autorregulación (**teoría metabólica de la autorregulación**). Cuando disminuye el flujo sanguíneo, aquéllos se acumulan y los vasos se dilatan; si el flujo sanguíneo aumenta, los mismos tienden a diluirse y ser arrastrados.

METABOLITOS VASODILATADORES

Los cambios metabólicos que producen vasodilatación incluyen el descenso en la presión de oxígeno y el pH en la mayoría de los tejidos. Estos cambios inducen relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares. En particular, una caída focal en la presión de oxígeno puede iniciar un programa de expresión génica vasodilatadora consecutiva a la producción de factor-1α inducible por hipoxia (HIF-1α), un factor de transcripción con múltiples blancos. Los aumentos en la presión de dióxido de carbono y la osmolalidad también dilatan los vasos. La acción dilatadora directa de CO_2 es más pronunciada en la piel y el cerebro. Los efectos vasoconstrictores mediados por mecanismos nerviosos de la hipoxia y la hipercapnia sistémicas, a diferencia de la hipoxia y la hipercapnia locales, ya se trataron antes. Un aumento en la temperatura ejerce un efecto vasodilatador, y la elevación térmica en los tejidos activos (por el calor del metabolismo) quizá contribuya a la vasodilatación. El potasio es otra sustancia acumulada de forma local y tiene actividad dilatadora demostrada a causa de la hiperpolarización de las células musculares lisas vasculares. Asimismo, el lactato contribuye a la dilatación. En tejidos lesionados, la histamina liberada de las células dañadas aumenta la permeabilidad capilar. Por tanto, tal vez ésta sea la causante de parte de la hinchazón en las áreas inflamadas. Es factible que la adenosina tenga actividad vasodilatadora en el músculo cardiaco, pero no en el músculo esquelético; también inhibe la liberación de noradrenalina.

VASOCONSTRICCIÓN LOCALIZADA

Las arterias y las arteriolas lesionadas se constriñen con fuerza. Parece que la constricción se debe en parte a la liberación local de serotonina de las plaquetas que se adhieren a la pared vascular en el área dañada. Las venas lesionadas se constriñen.

El descenso en la temperatura del tejido causa vasoconstricción y esta respuesta local al frío participa en la regulación de la temperatura (cap. 18).

SUSTANCIAS SECRETADAS POR EL ENDOTELIO

CÉLULAS ENDOTELIALES

Como se indicó en el capítulo 32, las células endoteliales constituyen un tejido grande e importante. Secretan muchos factores de crecimiento y sustancias vasoactivas. Estas últimas incluyen prostaglandinas y tromboxanos, óxido nítrico y endotelinas.

PROSTACICLINA Y TROMBOXANO A_2

La prostaciclina se genera en las células endoteliales y, el tromboxano A_2, en las plaquetas a partir de un precursor común, el ácido araquidónico, mediante la vía de la ciclooxigenasa. El tromboxano A_2 promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en tanto la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y fomenta la vasodilatación. El equilibrio entre el tromboxano A_2 plaquetario y la prostaciclina favorece la agregación plaquetaria localizada y la formación subsiguiente del coágulo (cap. 32), al tiempo que previene la extensión excesiva del coágulo y mantiene el flujo sanguíneo alrededor de éste.

El balance entre tromboxano A_2 y prostaciclina puede desviarse hacia la prostaciclina con la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Este fármaco produce inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por acetilación de un residuo de serina en su sitio activo. Es obvio que esto disminuye la producción de tromboxano A_2 y prostaciclina. Sin embargo, las células endoteliales generan nueva ciclooxigenasa en cuestión de horas, mientras las plaquetas no pueden sintetizar la enzima y el valor se eleva sólo conforme las plaquetas nuevas ingresan a la circulación. Éste es un proceso lento porque la vida media de las plaquetas es de casi cuatro días. Por tanto, la utilización de cantidades pequeñas de ácido acetilsalicílico por periodos prolongados disminuye la formación de coágulos, y se ha demostrado que es valiosa en la prevención de infarto de miocardio, angina inestable, episodios isquémicos transitorios y apoplejía.

ÓXIDO NÍTRICO

Hace 20 años, una observación fortuita condujo al descubrimiento de que el endotelio tiene una función clave en la vasodilatación. Muchos estímulos diferentes actúan sobre las células endoteliales para producir **factor de relajación derivado del endotelio** (**EDRF**), una sustancia conocida hoy como **óxido nítrico** (**NO**). Este último se sintetiza a partir de arginina (fig. 33-9) en una reacción catalizada por la óxido nítrico sintasa (NOS). Se han identificado tres isoformas de esta enzima: óxido nítrico sintasa 1 (NOS 1), en el sistema nervioso; óxido nítrico sintasa 2 (NOS 2), la cual se encuentra en los macrófagos y otras células inmunitarias, y óxido nítrico sintasa 3 (NOS 3), hallada en las células endoteliales. La NOS 1 y la NOS 3 se activan por medio de agentes que aumentan la concentración intracelular de calcio, incluidos los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina. La óxido nítrico sintasa de las células inmunitarias no se activa con calcio, sino mediante citocinas. El óxido nítrico formado en el endotelio difunde a las células de músculo liso, donde activa la guanilil ciclasa soluble que produce 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP; fig. 33-9), el cual a su vez media la relajación del músculo liso vascular. El óxido nítrico se desactiva con hemoglobina.

La adenosina, el péptido natriurético auricular (ANP) y los receptores H_2 para histamina originan relajación del músculo liso vascular, independiente del endotelio. Sin embargo, la acetilcolina, la histamina a través de los receptores H_1, la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P y algunos otros polipéptidos actúan a través del endotelio; varios vasoconstrictores cuya acción es directa sobre el músculo liso vascular, inducirían una constricción mucho mayor si sus efectos no se limitaran por su habilidad para inducir al mismo tiempo la liberación de óxido nítrico. Cuando el flujo a un tejido aumenta de manera súbita por la dilatación arteriolar, las arterias grandes que llegan al tejido también se dilatan. Esta dilatación inducida por el flujo se debe a la liberación local de óxido nítrico. Asimismo, los productos de la agregación plaquetaria propician la liberación de óxido nítrico y la vasodilatación resultante ayuda a conservar permeables los vasos sanguíneos con endotelio intacto. Esto contrasta con los vasos sanguíneos lesionados, en los cuales el endotelio se daña en el sitio de la lesión, las plaquetas se agregan y producen vasoconstricción (cap. 32).

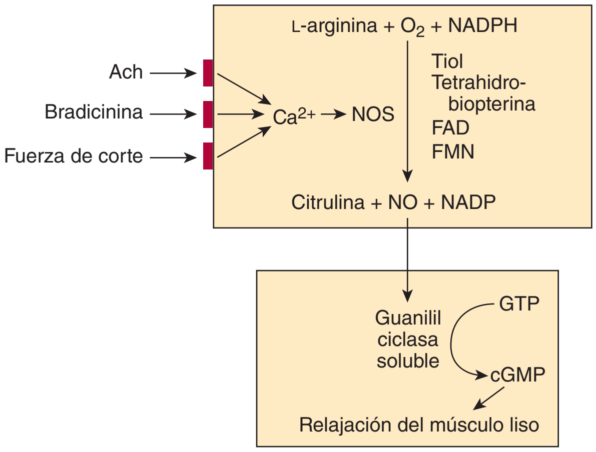


FIGURA 33-9 Síntesis de óxido nítrico a partir de arginina en las células endoteliales y su acción mediante la estimulación de la guanilil ciclasa soluble y la generación de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) para inducir relajación de las células musculares vasculares. La forma endotelial de la óxido nítrico sintasa (NOS) se activa por aumento en la concentración intracelular de calcio, y se genera un incremento por efecto de la acetilcolina (Ach), la bradicinina o las fuerzas de corte que actúan sobre la membrana celular. El tiol, la tetrahidrobiopterina, el dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y el mononucleótido de flavina (FMN) son cofactores necesarios. NADPH, fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina; NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; GTP, trifosfato de guanosina.

Hay más pruebas de una participación fisiológica del óxido nítrico en la observación de que los ratones carentes de óxido nítrico sintasa 3 son hipertensos. Esto sugiere que la liberación tónica de óxido nítrico sintasa es necesaria para mantener la presión sanguínea normal.

El óxido nítrico también participa en la remodelación vascular y la angiogénesis, y es factible su acción en la patogenia de la ateroesclerosis. En este aspecto, es interesante que algunos pacientes con trasplante cardiaco generen una modalidad acelerada de ateroesclerosis en los vasos del trasplante, y hay razón para creer que esto se desencadena por daño endotelial. La nitroglicerina y otros vasodilatadores muy valiosos en el tratamiento de la angina actúan mediante la estimulación de la guanilil ciclasa de la misma manera que el óxido nítrico.

La erección del pene ocurre por liberación de óxido nítrico, con la vasodilatación subsiguiente y la ingurgitación de los cuerpos cavernosos (cap. 25). Esto explica la eficacia de los fármacos, como el sildenafil, los cuales reducen la desintegración del monofosfato de guanosina cíclico.

OTRAS FUNCIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico está presente en el cerebro y, al actuar mediante el cGMP, es importante en la función cerebral (cap. 7). Es necesario para la actividad antimicrobiana y citotóxica de varias células inflamatorias, aunque el efecto neto del óxido nítrico en la inflamación y la lesión hística depende de la cantidad y la cinética de la liberación, lo cual a su vez es una consecuencia de la isoforma específica de óxido nítrico sintasa implicada. En el tubo digestivo, aquél es importante para la relajación del músculo liso. Otras funciones del óxido nítrico se mencionan en otras partes de este libro.

MONÓXIDO DE CARBONO

La producción de monóxido de carbono (CO) a partir de hem se muestra en la figura 29-4. La enzima HO2, la cual cataliza la reacción, se encuentra en los tejidos cardiovasculares y cada vez hay más evidencia de que al igual que el óxido nítrico, el monóxido de carbono genera dilatación local de los vasos sanguíneos. Resulta interesante que el sulfuro de hidrógeno (H_2S) surja también como un tercer transmisor gaseoso que regula el tono vascular, aunque las funciones relativas del óxido nítrico, el monóxido de carbono y el H_2S aún se desconocen.

ENDOTELINAS

Las células endoteliales producen **endotelina-1**, uno de los vasoconstrictores más potentes aislados hasta ahora. Las endotelinas 1 (ET-1), 2 (ET-2) y 3 (ET-3) son integrantes de una familia de tres polipéptidos similares con 21 aminoácidos (fig. 33-10). Cada molécula está codificada en un gen distinto. La estructura única de las endotelinas se parece a la de las sarafotoxinas, polipéptidos que se encuentran en el veneno de una serpiente, el áspid israelí de madriguera.

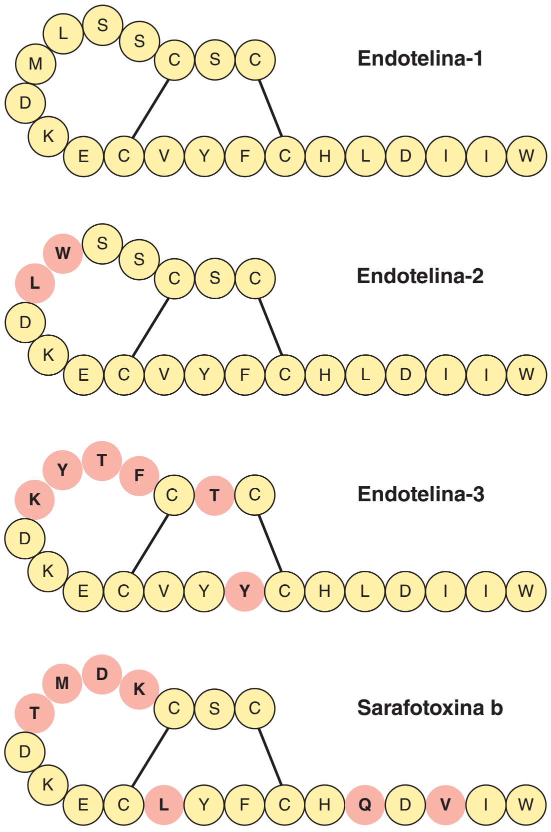

Endotelina-1
Endotelina-2
Endotelina-3
Sarafotoxina b
L S S C S C M D K E C V Y F C H L D I I W
W S S C S C L D K E C V Y F C H L D I I W
Y T F C T C K D K E C V Y Y C H L D I I W
M D K C S C T D K E C L Y F C H Q D V I W

FIGURA 33-10 Estructura de las endotelinas humanas y una de las sarafotoxinas del veneno de serpiente. Los residuos de aminoácidos que difieren con respecto a la endotelina 1 están indicados en rosa.

ENDOTELINA 1

En las células endoteliales, el producto del gen para endotelina 1 se procesa hasta una prohormona de 39 aminoácidos, la **endotelina 1 grande**, la cual posee alrededor de 1% de la actividad de la endotelina 1. La prohormona se divide en un enlace triptófano-valina (Trp-Val) para formar endotelina 1 por acción de la **enzima convertidora de endotelina**. Pequeñas cantidades de endotelina 1 grande y endotelina 1 se secretan a la sangre, pero la mayor parte se libera de modo local y actúa de manera paracrina.

Se han clonado dos receptores distintos para endotelina, ambos acoplados con la fosfolipasa C mediante proteínas G (cap. 2). El receptor ET_A, específico para endotelina 1, se encuentra en muchos tejidos y media la vasoconstricción producida por endotelina 1. El receptor ET_B responde a las tres endotelinas y se acopla con las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i). Es probable que participe en la vasodilatación y parece mediar los efectos de las endotelinas en el desarrollo (véase más adelante).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

La endotelina 1 no se almacena en gránulos secretores, y la mayoría de los factores reguladores alteran la transcripción de su gen, lo cual cambia la secreción que ocurre poco después. Los factores que activan e inhiben al gen se resumen en el cuadro 33-4.

CUADRO 33-4 Regulación de la secreción de endotelina-1 mediante la transcripción de su gen

Estimulantes
Angiotensina II
Catecolaminas
Factores de crecimiento
Hipoxia
Insulina
LDL oxidada
HDL
Fuerza de corte
Trombina
Inhibidores
NO
ANP
PGE_2
Prostaciclina

LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; NO, óxido nítrico; ANP, péptido natriurético auricular; PGE_2, prostaglandina E_2.

FUNCIONES CARDIOVASCULARES

Como se indicó antes, parece que la endotelina 1 es sobre todo un regulador paracrino del tono vascular. Sin embargo, ésta no se eleva en la hipertensión; en ratones en los que se eliminó un alelo del gen para endotelina 1, la presión sanguínea en realidad se eleva, en lugar de disminuir. No obstante, la concentración de la endotelina-1 circulante se incrementa en la insuficiencia cardiaca congestiva y después del infarto de miocardio; por ello, quizá participe en la fisiopatología de estas enfermedades.

OTRAS FUNCIONES DE LAS ENDOTELINAS

La endotelina 1 se encuentra en el cerebro y los riñones, además de las células endoteliales. La endotelina 2 se produce sobre todo en riñones e intestino. La endotelina 3 se encuentra en la sangre y existen altas concentraciones en cerebro. Asimismo, ésta se halla en riñones y tubo digestivo. Las endotelinas son abundantes en el encéfalo y, a temprana edad, se generan en los astrocitos y las neuronas; se encuentran también en los ganglios de la raíz dorsal, las células del asta ventral, la corteza, el hipotálamo y las células cerebelares de Purkinje. También participan en la regulación del transporte a través de la barrera hematoencefálica. Se conocen receptores para endotelina en las células mesangiales (cap. 38), y el polipéptido tiene una función en la retroalimentación tubuloglomerular.

Los ratones con deleción de ambos alelos del gen para endotelina 1 manifiestan anomalías craneofaciales graves y mueren por insuficiencia respiratoria al nacer; también tienen megacolon (enfermedad de Hirschsprung), al parecer porque las células que debieran formar el plexo mientérico no migran a la parte distal del colon. Además, las endotelinas participan en el cierre del conducto arterioso al nacer.

REGULACIÓN HORMONAL SISTÉMICA

Muchas hormonas circulantes afectan al sistema vascular. Las hormonas vasodilatadoras incluyen cininas, péptido intestinal vasoactivo y péptido natriurético auricular. Las hormonas vasoconstrictoras circulantes incluyen vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II.

CININAS

En el organismo existen dos péptidos vasodilatadores relacionados llamados **cininas**. Uno es el nonapéptido **bradicinina**, el otro es el decapéptido **lisilbradicinina**, también llamado **calidina** (fig. 33-11). La lisilbradicinina puede convertirse en bradicinina por acción de la aminopeptidasa. Ambos péptidos se metabolizan hasta fragmentos inactivos por efecto de la **cininasa I**, una carboxipeptidasa que elimina la arginina (Arg) del extremo carboxil. Además, la dipeptidilcarboxipeptidasa **cininasa II** desactiva la bradicinina y la lisilbradicinina mediante la eliminación de fenilalanina-arginina (Phe-Arg) del extremo carboxil. La cininasa II es la misma enzima que la **enzima convertidora de angiotensina** (cap. 39), la cual elimina la histidina-leucina (His-Leu) del extremo carboxil de la angiotensina I.

La bradicinina y la lisilbradicinina se forman a partir de dos proteínas precursoras: **cininógeno de alto peso molecular** y el **cininógeno de bajo peso molecular** (fig. 33-12). Se constituyen por corte y pegado alternativo de un solo gen situado en el cromosoma 3. Las proteasas llamadas **calicreínas** liberan a los péptidos de sus precursores. En los seres humanos, éstas son productos de una familia de tres genes ubicados en el cromosoma 19. Hay dos tipos de calicreínas: **calicreína plasmática**, la cual circula en forma inactiva y, **calicreína hística**, que parece encontrarse sobre todo en las membranas apicales de las células encargadas del transporte transcelular de electrólitos. La calicreína hística se halla en muchos tejidos, incluidos glándulas sudoríparas y salivales, páncreas, próstata, intestino y riñones. La calicreína hística actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para formar bradicinina y, sobre el cininógeno de bajo peso molecular, para constituir lisilbradicinina. Cuando se activa, la calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular y forma bradicinina.

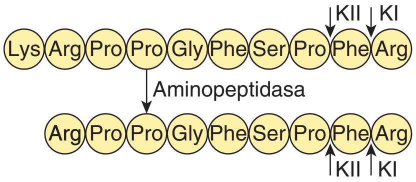


FIGURA 33-11 **Cininas.** La lisilbradicinina (**arriba**) puede convertirse en bradicinina (**abajo**) por acción de la aminopeptidasa. Los péptidos son desactivados por la cininasa I (KI) o la cininasa II (KII) en los sitios indicados por las flechas cortas.

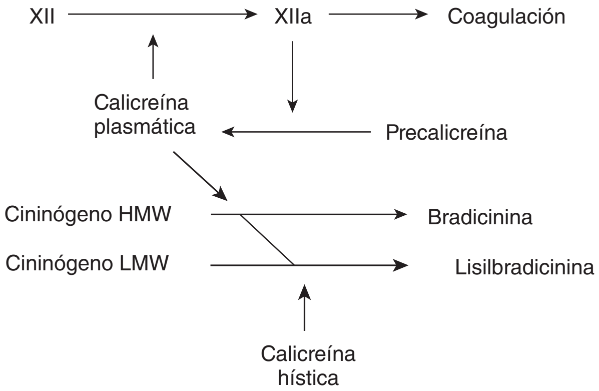


FIGURA 33-12 **Formación de las cininas a partir de los cininógenos de alto peso molecular (HMW) y de bajo peso molecular (LMW).**

La calicreína plasmática inactiva (**precalicreína**) se convierte en la modalidad activa, calicreína, por acción del factor XII activo, el cual inicia la parte intrínseca de la cascada de coagulación. La calicreína también activa al factor XII en un ciclo de retroalimentación positiva, y el cininógeno de alto peso molecular tiene una acción activadora del factor XII (fig. 32-13).

Las actividades de ambas cininas se parecen a las de la histamina. Son hormonas hísticas, sobre todo, aunque también existen pequeñas cantidades en la sangre circulante. Ellas generan contracción del músculo liso visceral, pero relajan el músculo liso vascular a través del óxido nítrico, lo cual reduce la presión sanguínea. También aumentan la permeabilidad capilar, atraen leucocitos y causan dolor cuando se inyectan bajo la piel. Dichas cininas se forman durante la secreción activa en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la porción exocrina del páncreas; tal vez también originen el aumento del flujo sanguíneo cuando los tejidos secretan sus productos de manera activa.

Se han identificado dos receptores para bradicinina, B_1 y B_2. Treinta y seis por ciento de sus residuos de aminoácidos es idéntico y ambos se acoplan con proteínas G. Quizás el receptor B_1 medie los efectos generadores del dolor de las cininas, pero se sabe poco sobre su distribución y función. El receptor B_2 tiene homología marcada con el receptor H_2 y se encuentra en muchos tejidos diferentes.

HORMONAS NATRIURÉTICAS

Hay una familia de péptidos natriuréticos participantes en la regulación vascular; dicha familia incluye el péptido natriurético auricular (ANP) secretado por el corazón, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). Éstos se liberan como respuesta a la hipervolemia. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral circulan, mientras el tipo C actúa sobre todo en el ámbito paracrino. En general, estos péptidos contrarrestan la acción de varios agentes vasoconstrictores y disminuyen la presión sanguínea. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral también coordinan el control del tono vascular mediante la homeostasis del líquido y los electrólitos por sus efectos en riñones.

VASOCONSTRICTORES CIRCULANTES

La vasopresina es un vasoconstrictor potente, pero cuando se inyecta en personas normales se presenta un descenso compensador en el gasto cardiaco; por ello, cambia poco la presión sanguínea. Su función en la regulación de la presión arterial se describe en el capítulo 18.

La noradrenalina tiene acción vasoconstrictora generalizada, mientras la adrenalina dilata los vasos en músculo esquelético e hígado. La falta de importancia relativa de la noradrenalina circulante, a diferencia de la noradrenalina liberada en los nervios vasomotores, se señala en el capítulo 22, en el cual se describen con detalle las acciones cardiovasculares de las catecolaminas.

La angiotensina II tiene un efecto vasoconstrictor generalizado. Se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina sobre la angiotensina I, la cual se libera por el efecto de la renina proveniente de los riñones en el angiotensinógeno circulante (cap. 39). A su vez, la secreción de la renina aumenta cuando cae la presión sanguínea o cuando se reduce el volumen del líquido extracelular (ECF); por esto, la angiotensina II ayuda a mantener la presión sanguínea. Asimismo, esta molécula incrementa la ingestión de agua y estimula la secreción de aldosterona; el aumento en la formación de angiotensina II es parte del mecanismo homeostásico que opera para preservar el volumen del líquido extracelular (cap. 22). Además, hay sistemas de renina-angiotensina en muchos órganos diferentes, así que es probable su presencia en las paredes vasculares. La angiotensina II generada en las paredes vasculares quizá sea importante en algunas modalidades de hipertensión clínica. La función del angiotensinógeno II en la regulación cardiovascular se demuestra ampliamente con el uso difundido de los llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como medicamentos antihipertensores.

La **urotensina II**, un polipéptido aislado por primera vez en la médula espinal de peces, se encuentra en el tejido cardiaco y vascular humano. Es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos en los mamíferos, pero en este momento sus acciones fisiopatológicas y fisiológicas son tema de un gran interés.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas de la parte ventrolateral rostral del bulbo raquídeo se proyectan al haz intermediolateral toracolumbar y liberan glutamato hacia las neuronas simpáticas preganglionares que inervan al corazón y los vasos sanguíneos.
- El núcleo del haz solitario emite la principal señal excitadora a las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo.
- El seno carotídeo y los barorreceptores depresores aórticos están inervados por ramas del IX y X pares craneales, respectivamente (nervios depresores glosofaríngeo y aórtico). Estos receptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, pero también responden a cambios en la presión arterial media.
- Los nervios de los barorreceptores terminan en el núcleo del haz solitario y liberan glutamato. Las neuronas del núcleo del haz solitario (NTS) se proyectan a la parte ventrolateral caudal del bulbo raquídeo y al núcleo ambiguo, y liberan glutamato. Las neuronas de dicha región ventrolateral caudal del bulbo raquídeo se proyectan a la parte ventrolateral rostral del mismo y liberan ácido aminobutírico γ. Esto induce un descenso de la actividad simpática y aumento de la acción vagal (o sea, el reflejo barorreceptor).
- La activación de los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico por la disminución en la presión parcial de oxígeno o el aumento en la presión parcial de dióxido de carbono origina un incremento de la vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de diversos factores, incluidos los cambios en la respiración.
- Además de varias señales nerviosas, las neuronas de la parte ventrolateral rostral del bulbo raquídeo se activan de manera directa por la hipoxia y la hipercapnia.
- La mayoría de los lechos vasculares tiene una habilidad intrínseca para reaccionar a los cambios en la presión sanguínea dentro de cierto intervalo, mediante la modificación de la resistencia vascular para conservar el flujo sanguíneo estable. Esta propiedad se conoce como autorregulación.
- Los factores locales, como la presión de oxígeno, el pH, la temperatura y los productos metabólicos, contribuyen a la regulación vascular; muchos generan vasodilatación para restaurar el flujo sanguíneo.
- El endotelio es una fuente importante de mediadores vasoactivos que actúan para contraer o relajar el músculo liso vascular.
- Tres mediadores gaseosos (óxido nítrico, monóxido de carbono y sulfuro de hidrógeno) son reguladores importantes de la vasodilatación.
- Las endotelinas y la angiotensina II producen vasoconstricción y tal vez participen en la patogenia de algunas presentaciones de hipertensión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Cuando un feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal) libera súbitamente gran cantidad de adrenalina a la circulación, se espera que la frecuencia cardiaca del paciente
   A) aumente porque el incremento de la presión arterial estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos
   B) se incremente porque la adrenalina tiene un efecto cronotrópico directo en el corazón
   C) aumente por el incremento de la descarga parasimpática al corazón
   D) disminuya porque el aumento de la presión sanguínea estimula los quimiorreceptores carotídeos y aórticos
   E) disminuya por el aumento en la descarga parasimpática tónica al corazón

2. La activación del reflejo barorreceptor
   A) participa sobre todo en la regulación a corto plazo de la presión sanguínea sistémica
   B) aumenta la frecuencia cardiaca por la inhibición de las neuronas motoras cardiacas vagales
   C) inhibe las neuronas en la región ventrolateral caudal del bulbo raquídeo
   D) excita las neuronas de la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo
   E) todo lo anterior

3. Se esperaría que la actividad nerviosa simpática aumentara
   A) si se bloquearan los receptores para glutamato en el núcleo del haz solitario
   B) si se bloquearan los receptores para el ácido aminobutírico γ en la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo
   C) si se comprimiera la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo
   D) durante la hipoxia
   E) con todo lo anterior

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ: Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. Basic Res Cardiol 2004;99:83.

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations*. Futura Publishing, 1997.

Chapleau MW, Abboud F (editors): Neuro-cardiovascular regulation: From molecules to man. Ann NY Acad Sci 2001;940.

de Burgh Daly M: *Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-Cardiovascular Integration*. Clarendon Press, 1997.

Haddy FJ, Vanhouttee PM, Feletou M: Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R546.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, 1990.

Marshall JM: Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. Physiol Rev 1994;74:543.

Paffett ML, Walker BR: Vascular adaptations to hypoxia: Molecular and cellular mechanisms regulating vascular tone. Essays Biochem 2007;43:105.

Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, du Lac S, Ghosh A, Berg D (editors): *Fundamental Neuroscience*, 3rd ed. Academic Press, 2008.

Trouth CO, Millis RM, Kiwull-Schöne HF, Schläfke ME: *Ventral Brainstem Mechanisms and Control of Respiration and Blood Pressure*. Marcel Dekker, 1995.

CAPÍTULO

34

Circulación por regiones especiales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir las características especiales de la circulación en cerebro, vasos coronarios, piel y feto, así como su regulación.
- Describir cómo se forma y reabsorbe el líquido cefalorraquídeo (LCR), y su función en la protección del cerebro contra lesiones.
- Comprender cómo la barrera hematoencefálica impide la entrada de sustancias específicas al encéfalo.
- Identificar cómo las arterias coronarias satisfacen las necesidades de oxígeno del miocardio contráctil y las consecuencias de su oclusión.
- Listar las reacciones vasculares de la piel y los reflejos que las producen.
- Comprender cómo el feto recibe el oxígeno y los nutrimentos en el útero, así como los fenómenos circulatorios requeridos para una transición a la vida independiente después del nacimiento.

INTRODUCCIÓN

En el cuadro 34-1, se muestra la distribución del gasto cardiaco en las diversas partes del organismo en reposo en una persona normal. Los principios generales descritos en los capítulos precedentes se aplican a la circulación en todas estas regiones, pero los suministros vasculares de muchos órganos tienen características especiales adicionales que son importantes para su fisiología. La circulación portal de la hipófisis anterior se describe en el capítulo 24; la circulación pulmonar, en el 35; la circulación renal, en el 38 y, la circulación del área esplácnica, sobre todo del intestino y el hígado, en los capítulos 26 y 29. Aquí se analizan las circulaciones especiales en cerebro, corazón, piel, placenta y feto.

CIRCULACIÓN CEREBRAL: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

VASOS

El flujo arterial principal al cerebro humano deriva de cuatro arterias: dos carótidas internas y dos vertebrales. En seres humanos, las arterias carótidas tienen mayor importancia cuantitativa. Las arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar; ésta junto con las carótidas forman el **polígono de Willis** debajo del hipotálamo. Dicho polígono es el origen de seis grandes vasos que riegan la corteza cerebral. Las sustancias inyectadas en una arteria carótida se distribuyen casi de manera exclusiva en el hemisferio cerebral del mismo lado. En estados normales, no hay cruzamiento, tal vez porque la presión es igual en ambos lados. Incluso cuando no ocurre así, los conductos anastomósicos en el polígono no permiten un flujo muy alto. La oclusión de una arteria carótida, sobre todo en sujetos de edad avanzada, a menudo causa síntomas graves de isquemia cerebral. Hay anastomosis precapilares entre los vasos cerebrales, pero el flujo a través de estos conductos casi siempre es insuficiente para mantener la circulación y prevenir el infarto, en caso de oclusión de una arteria cerebral.

En seres humanos, el drenaje venoso del cerebro mediante venas profundas y senos durales llega sobre todo a las venas yugulares internas, aunque una pequeña cantidad de sangre

CUADRO 34-1 Flujo sanguíneo en reposo y consumo de oxígeno de varios órganos en un varón adulto de 63 kg con presión sanguínea media de 90 mmHg y consumo de oxígeno de 250 ml/min

Región	Masa (kg)	Flujo de sangre		Diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/L)	Consumo de oxígeno		Resistencia (unidades R)[a]		Porcentaje del total	
		ml/min	ml/100 g/min		ml/min	ml/100 g/min	Absoluta	Por kg	Gasto cardiaco	Consumo de oxígeno
Hígado	2.6	1 500	57.7	34	51	2.0	3.6	9.4	27.8	20.4
Riñones	0.3	1 260	420.0	14	18	6.0	4.3	1.3	23.3	7.2
Cerebro	1.4	750	54.0	62	46	3.3	7.2	10.1	13.9	18.4
Piel	3.6	462	12.8	25	12	0.3	11.7	42.1	8.6	4.8
Músculo esquelético	31.0	840	2.7	60	50	0.2	6.4	198.4	15.6	20.0
Músculo cardiaco	0.3	250	84.0	114	29	9.7	21.4	6.4	4.7	11.6
Resto del organismo	23.8	336	1.4	129	44	0.2	16.1	383.2	6.2	17.6
Todo el cuerpo	63.0	5 400	8.6	46	250	0.4	1.0	63.0	100.0	100.0

[a] Las unidades R son la presión (mmHg) dividida entre el flujo sanguíneo (ml/s).

Con autorización de Bard P (ed.): *Medical Physiology*, 11th ed. Mosby, 1961.

venosa drena por los plexos venosos oftálmico y pterigoideo, a través de las venas emisarias del cuero cabelludo y por el sistema de venas paravertebrales en el conducto espinal.

Los vasos cerebrales tienen varias características anatómicas únicas. En los plexos coroideos, se observan brechas entre las células endoteliales de la pared capilar, pero las células epiteliales coroideas que las separan del líquido cefalorraquídeo (LCR) se conectan entre sí mediante uniones intercelulares herméticas. Los capilares de la sustancia cerebral se parecen a los capilares no fenestrados en el músculo (cap. 32), pero hay uniones herméticas entre las células endoteliales que limitan el paso de sustancias a través de las uniones. Además, existen relativamente pocas vesículas en el citoplasma endotelial y se supone que también hay poco transporte vesicular. Sin embargo, hay múltiples sistemas de transporte en las células capilares. Los capilares cerebrales están rodeados por los pies terminales de los astrocitos (fig. 34-1). Estos pies terminales se aplican de manera estrecha a la lámina basal de los capilares, pero no cubren toda la pared capilar y se observan espacios de unos 20 nm entre dichos pies (fig. 34-2). No obstante, los pies terminales inducen las uniones intercelulares herméticas en los capilares (cap. 32). El protoplasma de los astrocitos se encuentra alrededor de las sinapsis, donde parece aislar las sinapsis cerebrales unas de otras.

INERVACIÓN

Hay tres sistemas de nervios que llegan a los vasos sanguíneos cerebrales. Los cuerpos de las neuronas simpáticas posganglionares ubicados en los ganglios cervicales superiores y sus terminaciones contienen noradrenalina. Muchas poseen neuropéptido Y. Las neuronas colinérgicas que tal vez se originen en los ganglios esfenopalatinos, inervan los vasos cerebrales; las neuronas colinérgicas posganglionares de los vasos sanguíneos contienen acetilcolina. Muchas muestran también péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilmetionina 27 (PHM-27) (cap. 7). Estos nervios terminan sobre todo en arterias grandes. Los nervios sensitivos se encuentran en arterias más distales; los cuerpos celulares de éstos se hallan en los ganglios del trigémino y contienen sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). La sustancia P, este último péptido, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido histidilmetionina 27 causan vasodilatación, mientras el neuropéptido Y es vasoconstrictor. El contacto o la tracción sobre los vasos cerebrales causa dolor.

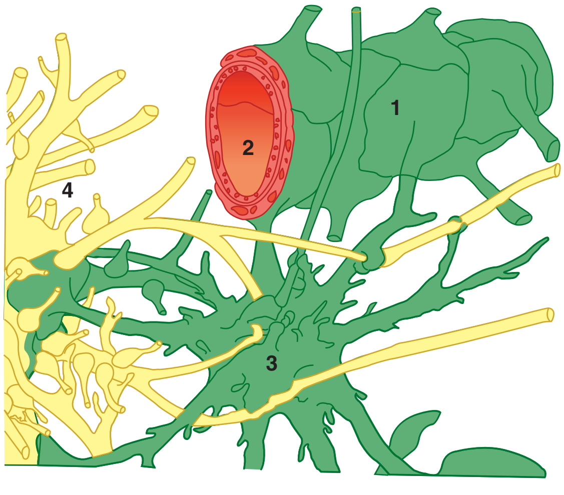


FIGURA 34-1 Relación de astrocito fibroso (3) con un capilar (2) y una neurona (4) en el cerebro. Los pies terminales de los procesos de los astrocitos forman una membrana discontinua alrededor del capilar (1). Las prolongaciones del astrocito también envuelven la neurona. (Adaptada de Krstic RV: *Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere.* Springer, 1978.)

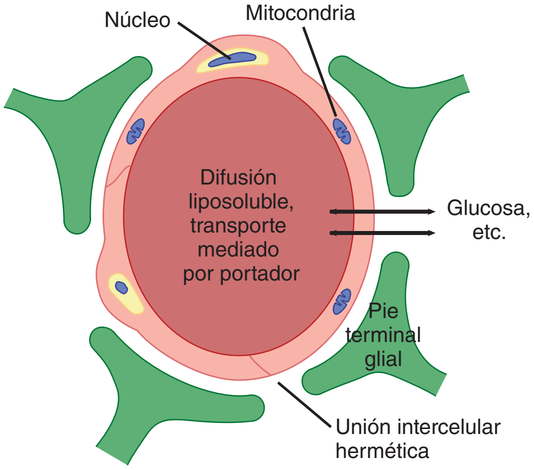

Núcleo
Mitocondria
Difusión liposoluble, transporte mediado por portador
Glucosa, etc.
Pie terminal glial
Unión intercelular hermética

FIGURA 34-2 **Transporte a través de los capilares cerebrales.**

CUADRO 34-2 **Concentración de varias sustancias en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma humanos**

Sustancia		LCR	Plasma	Índice LCR/plasma
Na^+	(meq/kg H_2O)	147.0	150.0	0.98
K^+	(meq/kg H_2O)	2.9	4.6	0.62
Mg^{2+}	(meq/kg H_2O)	2.2	1.6	1.39
Ca^{2+}	(meq/kg H_2O)	2.3	4.7	0.49
Cl^-	(meq/kg H_2O)	113.0	99.0	1.14
HCO_3^-	(meq/L)	25.1	24.8	1.01
P_{CO_2}	(mmHg)	50.2	39.5	1.28
pH		7.33	7.40	…
Osmolalidad	(mosm/kg H_2O)	289.0	289.0	1.00
Proteína	(mg/100 ml)	20.0	6 000.0	0.003
Glucosa	(mg/100 ml)	64.0	100.0	0.64
P inorgánico	(mg/100 ml)	3.4	4.7	0.73
Urea	(mg/100 ml)	12.0	15.0	0.80
Creatinina	(mg/100 ml)	1.5	1.2	1.25
Ácido úrico	(mg/100 ml)	1.5	5.0	0.30
Colesterol	(mg/100 ml)	0.2	175.0	0.001

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

FORMACIÓN Y ABSORCIÓN

El líquido cefalorraquídeo llena los ventrículos y el espacio subaracnoideo. En seres humanos, el volumen del líquido cefalorraquídeo es cercano a 150 ml y la velocidad de su producción es de unos 550 ml/día. Por tanto, éste se recambia casi 3.7 veces en un día. En experimentos con animales, se calculó que 50 a 70% del líquido cefalorraquídeo se forma en los plexos coroideos y el resto se produce alrededor de los vasos sanguíneos y en las paredes ventriculares. Se supone que en seres humanos, la situación será similar. El líquido cefalorraquídeo de los ventrículos fluye por los orificios de Magendie y Luschka a través de la cisterna magna hacia el espacio subaracnoideo y es absorbido por las **vellosidades aracnoideas** hacia las venas, sobre todo a los senos venosos cerebrales. Las vellosidades consisten en proyecciones de membrana aracnoides y endotelio de los senos fusionados que sobresalen en los senos venosos. Vellosidades similares, pero más pequeñas, se proyectan hacia las venas alrededor de las vías nerviosas espinales. Tal vez estas proyecciones contribuyan a la salida del líquido cefalorraquídeo hacia la sangre venosa por un proceso conocido como **flujo global**, el cual es unidireccional. Sin embargo, estudios recientes sugieren que, al menos en animales, una vía más importante para la reabsorción de dicho líquido hacia la corriente sanguínea es por la lámina cribiforme, la cual se sitúa por arriba de la nariz, y de allí a los linfáticos cervicales. Sin embargo, la reabsorción a través de válvulas unidireccionales (con estructura incierta) en las vellosidades aracnoideas, quizás asuma una función más importante si se eleva la presión del líquido cefalorraquídeo. De igual manera, cuando se acumula una cantidad anormal de este último, se manifiestan los conductos de agua acuaporina en el plexo coroideo y los vasos microscópicos del cerebro como adaptación compensadora.

El líquido cefalorraquídeo se forma todo el tiempo en el plexo coroideo en dos etapas. En la primera, el plasma se filtra de manera pasiva a través del endotelio capilar coroideo. Después, la secreción de agua y iones a través del epitelio coroideo ejerce el control activo de la composición y la cantidad del líquido cefalorraquídeo. Los iones bicarbonato, cloruro y potasio entran en este último por conductos en las membranas apicales de la célula epitelial. Las acuaporinas permiten el movimiento de agua para equilibrar los gradientes osmóticos. La composición del líquido cefalorraquídeo (cuadro 34-2) es la misma que la del líquido extracelular (ECF) cerebral, el cual en los seres humanos vivos comprende hasta 15% del volumen cerebral. En adultos, en apariencia hay una comunicación libre entre el líquido intersticial cerebral y el líquido cefalorraquídeo, aunque las distancias de difusión desde algunas partes del cerebro a este líquido son apreciables. Por consiguiente, el equilibrio puede tardar cierto tiempo, y algunas zonas del cerebro tal vez tengan microambientes extracelulares con diferencias transitorias con respecto al líquido cefalorraquídeo.

La presión lumbar normal de este último es de 70 a 180 mmH_2O. Hasta con cifras de presión mucho mayores a éstas, su velocidad de formación es independiente de la presión intraventricular. Sin embargo, la absorción es proporcional a la presión (fig. 34-3). Con una presión de 112 mmH_2O, que es la presión promedio normal del líquido cefalorraquídeo, la filtración y la absorción son iguales. Por debajo de una presión cercana a 68 mmH_2O, la absorción se detiene. Cuando la capacidad de reabsorción de dicho líquido disminuye, se acumulan grandes cantidades de él (**hidrocefalia externa**, **hidrocefalia comunicante**). Éste también se acumula proximal al bloqueo y distiende los ventrículos cuando se obstruyen los orificios de Luschka y Magendie, o cuando hay una obstrucción dentro del sistema ventricular (**hidrocefalia interna**, **hidrocefalia no comunicante**).

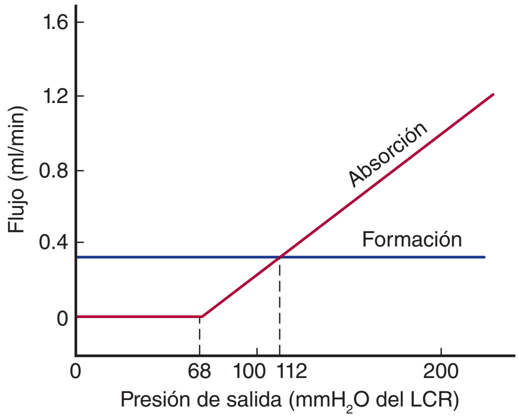


FIGURA 34-3 **Formación y absorción de líquido cefalorraquídeo (LCR) en seres humanos con varias presiones del mismo.** Nótese que a 112 mmH$_2$O, la formación y la absorción son iguales y, a 68 mmH$_2$O, la absorción es cero. (Modificada con autorización de Cutler RWP, et al. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. Brain, 1968;91:707.)

FUNCIÓN PROTECTORA

La función más crucial del líquido cefalorraquídeo (y las meninges) es proteger al cerebro. La duramadre está unida con fuerza al hueso. En situaciones normales, no hay "espacio subdural", la aracnoides se mantiene unida con la duramadre por la tensión superficial de la capa delgada de líquido entre ambas membranas. Como se muestra en la figura 34-4, el cerebro mismo está sostenido dentro de la aracnoides por los vasos sanguíneos y las raíces nerviosas, así como por las múltiples y finas **trabéculas aracnoideas** fibrosas. El cerebro pesa alrededor de 1 400 g en el aire, pero en su "baño líquido" de líquido cefalorraquídeo tiene un peso neto de sólo 50 g. La flotabilidad del cerebro en el líquido cefalorraquídeo hace posible que sus uniones relativamente frágiles lo suspendan de manera muy eficaz. Cuando la cabeza recibe un golpe, la aracnoides se desliza sobre la duramadre y el cerebro se mueve, pero su movimiento es limitado con suavidad por la amortiguación del líquido cefalorraquídeo y las trabéculas aracnoideas.

El dolor producido por la deficiencia de este líquido ilustra la importancia de él para sostener el cerebro. La extracción de dicho líquido en una punción lumbar puede causar cefalea intensa por la disminución del mismo, ya que el encéfalo cuelga de los vasos y las raíces nerviosas, y la tracción sobre éstos estimula las fibras nerviosas. El dolor puede aliviarse con la inyección intratecal de solución salina isotónica estéril.

LESIONES CEFÁLICAS

Sin la protección del líquido cefalorraquídeo y las meninges, es probable que el cerebro fuera incapaz de soportar incluso los traumatismos menores de la vida diaria, pero con dicha protección se necesita un golpe bastante intenso para generar daño cerebral. El encéfalo se daña más a menudo cuando el cráneo se fractura y el hueso se empuja hacia el tejido nervioso (fractura craneal deprimida), cuando el cerebro se desplaza lo suficiente para desgarrar las delicadas venas que van de la corteza al hueso o si el cerebro se acelera con un golpe en la cabeza y se empuja contra el cráneo o la tienda del cerebelo en el punto opuesto al impacto (**lesión por contragolpe**).

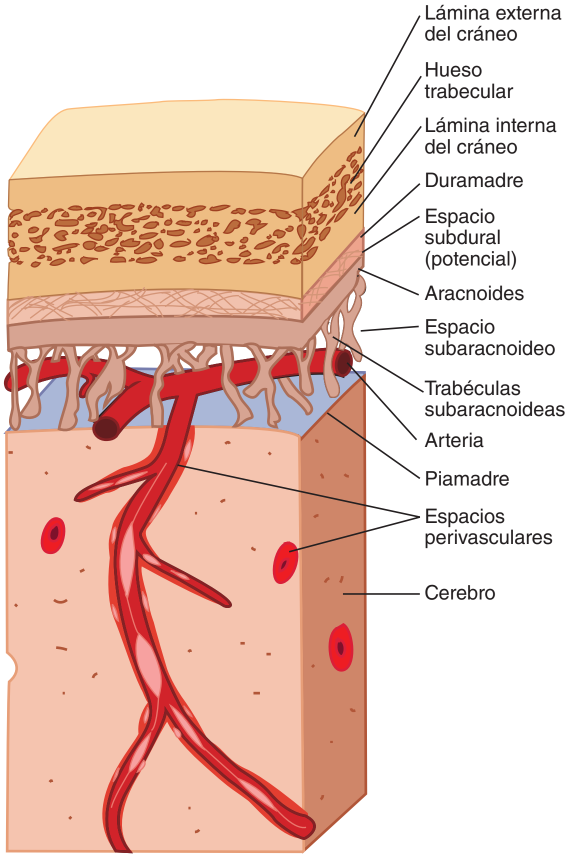


Lámina externa del cráneo
Hueso trabecular
Lámina interna del cráneo
Duramadre
Espacio subdural (potencial)
Aracnoides
Espacio subaracnoideo
Trabéculas subaracnoideas
Arteria
Piamadre
Espacios perivasculares
Cerebro

FIGURA 34-4 **Membranas que cubren el cerebro. Se muestra su relación con el cráneo y el tejido cerebral.** (Con autorización de Wheater PR et al: *Functional Histology*, Churchill Livingstone, 1979.)

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las uniones herméticas entre las células endoteliales capilares del cerebro y entre las células epiteliales del plexo coroideo impiden el ingreso de proteínas al cerebro en los adultos y disminuyen también la velocidad de penetración de algunas moléculas más pequeñas. Un ejemplo es el ingreso lento de la urea (fig. 34-5). Este intercambio limitado único de sustancias en el cerebro se conoce como **barrera hematoencefálica**, un término usado con mayor frecuencia para referirse a la barrera en general y, de manera más específica, a la barrera en el epitelio coroideo entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

La difusión pasiva a través de los capilares cerebrales herméticos es muy limitada, el transporte vesicular es escaso. Sin embargo, hay muchos sistemas de transporte activo y mediados por portadores en los capilares cerebrales. Estos sistemas desplazan sustancias hacia el interior y el exterior del cerebro, aunque el movimiento fuera de éste suele ser más libre que hacia el interior.

PENETRACIÓN DE SUSTANCIAS AL CEREBRO

El agua, el dióxido de carbono (CO_2) y el oxígeno (O_2) ingresan con facilidad al cerebro, al igual que las formas liposolubles libres de hormonas esteroideas, mientras, en general,

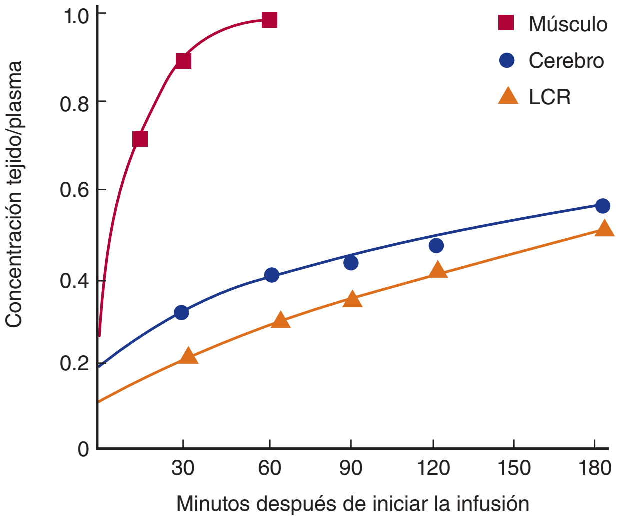


FIGURA 34-5 **Ingreso de urea a músculo, cerebro, médula espinal y líquido cefalorraquídeo.** La urea se proporcionó en infusión continua.

sus modalidades unidas a proteína, todas las proteínas y los polipéptidos no cruzan con facilidad. La penetración pasiva rápida de dióxido de carbono contrasta con la penetración transcelular regulada de hidrogeniones (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-), lo cual tiene importancia fisiológica en la regulación de la respiración (cap. 37).

La glucosa es la fuente última principal de energía para las células nerviosas. Su difusión a través de la barrera hematoencefálica sería muy lenta, pero la velocidad de transporte al líquido cefalorraquídeo se incrementa mucho con la presencia de transportadores específicos, incluido el transportador de glucosa 1 (GLUT 1). El cerebro contiene dos formas de este último: GLUT 1 55K y GLUT 1 45K. Ambos están codificados con el mismo gen, pero difieren en la magnitud de su glucosilación. El transportador de glucosa 1 se encuentra en altas concentraciones en los capilares cerebrales (fig. 34-6). Los lactantes con deficiencia congénita de dicho transportador generan concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo en presencia de glucosa plasmática normal; presentan crisis convulsivas y retraso en el desarrollo. Además, en la barrera hematoencefálica se encuentran los transportadores para hormonas tiroideas; varios ácidos orgánicos; colina; precursores de ácido nucleico, y aminoácidos neutros, básicos y ácidos.

Diversos fármacos y péptidos en realidad cruzan los capilares cerebrales, pero se transportan pronto de regreso a la sangre por medio de un transportador inespecífico para múltiples compuestos en la membrana apical de las células endoteliales. La **glucoproteína P** es un miembro de la familia de los casetes para unión con trifosfato de adenosina (ATP) que transportan varias proteínas y lípidos a través de las membranas celulares (cap. 2). Los ratones con ausencia de este transportador tienen porcentajes mucho más altos de las dosis sistémicas utilizadas de varios agentes quimioterapéuticos, analgésicos y péptidos opioides en el cerebro en comparación con los testigos. Si pueden perfeccionarse fármacos que inhiban este transportador, podrían ser valiosos en el tratamiento de tumores cerebrales y otras enfermedades del sistema nervioso central (SNC), en las cuales es difícil introducir las cantidades adecuadas de los compuestos terapéuticos al cerebro.

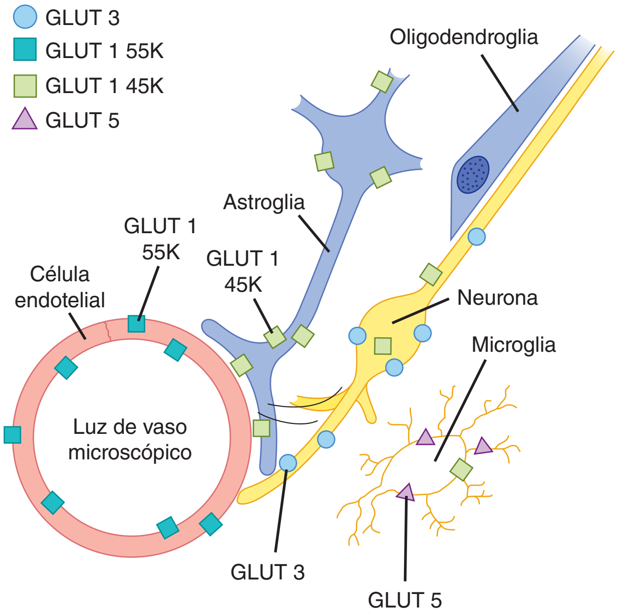


FIGURA 34-6 **Localización de los diversos transportadores de glucosa (GLUT) en el cerebro.** (Adaptada de Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA: Glucose transporter proteins in brain. FASEB J 1994;8:1003.)

ÓRGANOS CIRCUNVENTRICULARES

Cuando se inyectan pigmentos que se unen con proteínas en el plasma, éstos tiñen muchos tejidos pero no afectan la mayor parte del cerebro. Sin embargo, cuatro pequeñas áreas en o cerca del tallo encefálico captan el pigmento. Estas áreas son: 1) la **hipófisis posterior** (neurohipófisis) y la parte ventral adyacente de la **eminencia media** del hipotálamo; 2) el **área postrema**; 3) el **órgano vasculoso de la lámina terminal** (**OVLT**, cresta supraóptica), y 4) el **órgano subfornical** (**SFO**).

El conjunto de estas regiones se conoce como **órganos circunventriculares** (fig. 34-7). Todas tienen capilares fenestrados y, por su permeabilidad, se dice que están "fuera de la barrera hematoencefálica". Algunos de éstos funcionan como **órganos neurohemáticos**; o sea, áreas en las cuales los péptidos secretados por neuronas entran en la circulación. Otros contienen receptores para muchos péptidos diferentes y otras sustancias, y funcionan como zonas quimiorreceptoras en las cuales las sustancias de la sangre circulante pueden desencadenar cambios en la función cerebral sin penetrar la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el área postrema es una zona activadora quimiorreceptora que inicia el vómito como respuesta a cambios químicos en el plasma (cap. 28). Dicha área también participa en el control cardiovascular y, en muchas especies, la angiotensina II circulante actúa sobre el área postrema para inducir un aumento de la presión arterial mediado por mecanismos neurales. La angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y quizá también en el órgano vasculoso de la lámina terminal para aumentar el consumo de agua. Además, parece que este último es el sitio del osmorreceptor que controla la secreción de vasopresina (cap. 39); hay evidencia indicadora de que la interleucina 1 (IL-1) circulante causa fiebre por acción en esta zona.

El órgano subcomisural (fig. 34-7) tiene una relación estrecha con la glándula pineal y sus rasgos histológicos se parecen a los de los órganos circunventriculares. Sin embargo, no tiene capilares fenestrados, no es muy permeable y no posee una

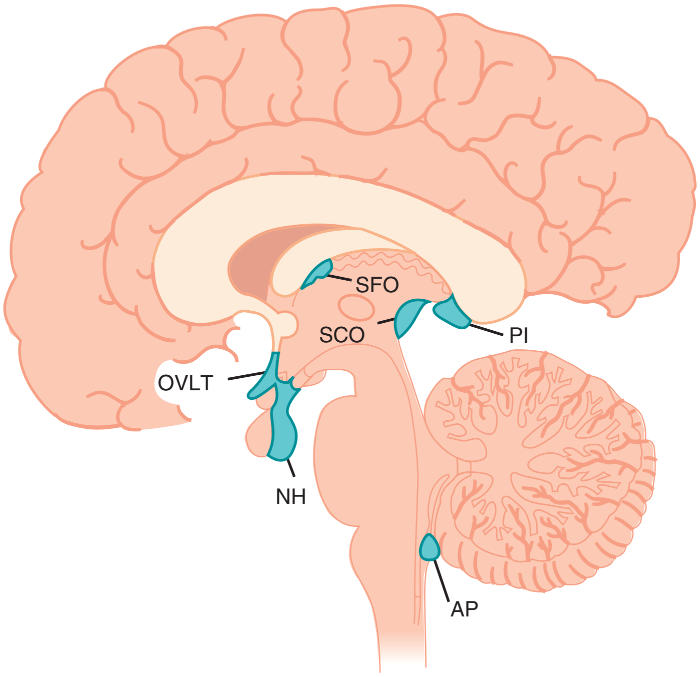


FIGURA 34-7 **Órganos circunventriculares.** Se muestra la neurohipófisis (NH), el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) en un corte sagital del cerebro humano. SCO, órgano subcomisural, PI, pineal.

RECUADRO CLÍNICO 34-1

Implicaciones clínicas de la barrera hematoencefálica

Los médicos deben conocer el grado en que los fármacos penetran al cerebro para tratar de manera inteligente las enfermedades en el sistema nervioso central. Por ejemplo, tiene relevancia clínica que las aminas dopamina y serotonina penetren muy poco al tejido cerebral, pero sus precursores ácidos respectivos, L-dopa y 5-hidroxitriptófano, entran con facilidad (caps. 7 y 16). Otra consideración clínica importante es que la barrera hematoencefálica tiende a romperse en áreas de infección o lesión. Los tumores propician la aparición de vasos sanguíneos nuevos, y los capilares formados carecen de contacto con los astrocitos normales. Por tanto, no hay uniones intercelulares herméticas y los vasos pueden incluso estar fenestrados. La falta de barrera ayuda a identificar la ubicación de los tumores; las sustancias, como la albúmina marcada con yodo radiactivo penetran el tejido cerebral normal con gran lentitud, pero entran en el tejido tumoral, lo cual hace que el tumor resalte como una isla de radiactividad en el cerebro normal circundante. La barrera hematoencefálica también puede interrumpirse temporalmente con los aumentos súbitos en la presión arterial o con la inyección intravenosa de líquidos hipertónicos.

función conocida. Por el contrario, la pineal y la adenohipófisis muestran capilares fenestrados y se hallan fuera de la barrera hematoencefálica, pero ambas son glándulas endocrinas y no forman parte del cerebro.

FUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica actúa para mantener la constancia del ambiente neuronal en el sistema nervioso central (recuadro clínico 34-1). Incluso las variaciones ligeras en las concentraciones de iones potasio, calcio, magnesio e hidrógeno, así como de otros iones pueden tener consecuencias trascendentales. La constancia de la composición del líquido extracelular en todas las partes del organismo se preserva con múltiples mecanismos homeostásicos (caps. 1 y 39), pero por la sensibilidad de las neuronas corticales al cambio iónico, no es sorprendente la aparición de una defensa adicional para protegerlas. Otras funciones de la barrera hematoencefálica incluyen protección del cerebro contra toxinas endógenas y exógenas en la sangre, así como prevención del escape de neurotransmisores hacia la circulación general.

DESARROLLO DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

En animales de experimentación, muchas moléculas pequeñas penetran al encéfalo con más facilidad durante el periodo fetal y neonatal que en el adulto. Con base en esto, a menudo se refiere que la barrera hematoencefálica es inmadura al nacer. Los seres humanos son más maduros cuando nacen que las ratas y otros animales de experimentación, y no se cuenta con datos detallados sobre la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica humana. Sin embargo, en lactantes con ictericia grave, con concentraciones plasmáticas altas de bilirrubina libre y un sistema hepático inmaduro de conjugación de bilirrubina, la bilirrubina libre entra en el cerebro y, en presencia de asfixia, daña los ganglios basales (**kernícterus**). La contraparte de esta situación en etapas ulteriores de la vida es el síndrome de Crigler-Najjar, en el cual hay deficiencia congénita de glucuronil transferasa. Estas personas pueden tener cifras muy altas de bilirrubina libre en sangre y desarrollan encefalopatía. En otros trastornos, la concentración de bilirrubina libre casi nunca es lo bastante alta para originar daño cerebral.

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y SU REGULACIÓN

MÉTODO DE KETY

Según el **principio de Fick** (cap. 31), el flujo sanguíneo de cualquier órgano puede medirse mediante la cuantificación de una sustancia determinada (Q_x) eliminada de la corriente sanguínea por el órgano, por unidad de tiempo; luego el valor obtenido se divide por la diferencia de concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa del órgano ($[A_x] - [V_x]$). Por tanto:

$$\text{Flujo sanguíneo cerebral (CBF)} = \frac{Q_x}{[A_x] - [V_x]}$$

En clínica, esto puede aplicarse si se usa óxido nitroso (N_2O) inhalado (**método de Kety**). El flujo sanguíneo cerebral promedio en adultos jóvenes es de 54 ml/100 g/min. El cerebro del adulto promedio pesa 1 400 g, por lo que el flujo cerebral completo es cercano a 756 ml/min. Nótese que el método de Kety proporciona un valor promedio para las áreas perfundidas del cerebro porque no aporta información sobre diferencias regionales en el flujo sanguíneo. Además, sólo puede medir el flujo en las partes perfundidas del cerebro. Si se obstruye el flujo sanguíneo a una región del encéfalo, el flujo medido no cambia porque el área sin perfusión no capta el óxido nitroso.

A pesar de las marcadas fluctuaciones locales del flujo sanguíneo cerebral según la actividad neural, la circulación cerebral está regulada de tal modo que el flujo total permanece relativamente constante. Los factores involucrados en la regulación del flujo se resumen en la figura 34-8.

FUNCIÓN DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

En adultos, el cerebro, la médula espinal y el líquido cefalorraquídeo están encerrados en un estuche óseo rígido, junto con los vasos cerebrales. La cavidad craneal normal contiene el encéfalo, el cual pesa alrededor de 1 400 g, 75 ml de sangre y 75 ml de líquido cefalorraquídeo. Como este último y el tejido cerebral son incompresibles, el volumen de la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro deben ser relativamente constantes dentro del cráneo en cualquier momento determinado (**doctrina de Monro-Kellie**). Lo que es más importante, los vasos cerebrales se comprimen siempre que la presión intracraneal se eleva. Cualquier cambio en la presión venosa induce pronto un cambio similar en la presión intracraneal. Por tanto, un incremento en la presión venosa reduce el flujo sanguíneo cerebral, tanto por descenso de la presión de perfusión efectiva como por compresión de los vasos cerebrales. Esta relación ayuda a compensar los cambios en la presión sanguínea arterial en la cabeza. Por ejemplo, si el cuerpo se acelera hacia arriba (gravedad positiva), la sangre se desplaza hacia los pies y disminuye la presión arterial al nivel de la cabeza. Sin embargo, la presión venosa también cae, junto con la presión intracraneal, por lo cual la presión en los vasos disminuye y el flujo sanguíneo se altera mucho menos de lo que ocurriría de otra manera. Por el contrario, durante la aceleración descendente, la fuerza que actúa hacia la cabeza (*g* negativa) incrementa la presión arterial al nivel de la cabeza, pero la presión intracraneal también se eleva, por lo que los vasos tienen un soporte y no se rompen. Los vasos cerebrales están protegidos de la misma manera durante el pujo relacionado con la defecación o el parto.

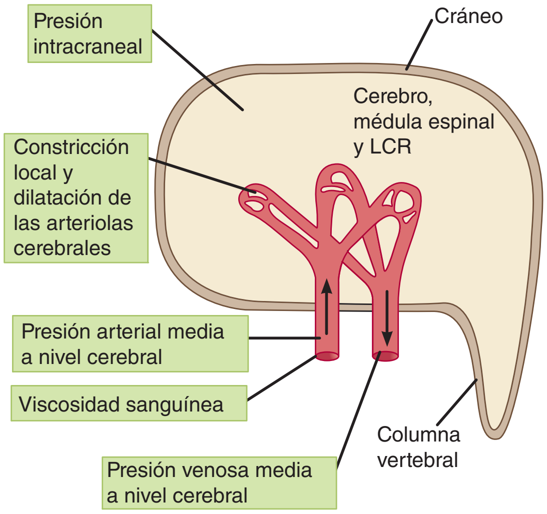

Presión intracraneal
Cráneo
Cerebro, médula espinal y LCR
Constricción local y dilatación de las arteriolas cerebrales
Presión arterial media a nivel cerebral
Viscosidad sanguínea
Columna vertebral
Presión venosa media a nivel cerebral

FIGURA 34-8 **Resumen esquemático de los factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral general.**

AUTORREGULACIÓN

Como se ve en otros lechos vasculares, la autorregulación es prominente en el encéfalo (fig. 34-9). Este proceso, por el cual se conserva el flujo a muchos tejidos en valores relativamente constantes a pesar de las variaciones en la presión de perfusión, se describe en el capítulo 32. En el cerebro, la autorregulación preserva el flujo sanguíneo cerebral con presiones arteriales entre 65 y 140 mmHg.

FUNCIÓN DE LOS NERVIOS VASOMOTORES Y SENSORIALES

La inervación de los grandes vasos cerebrales por nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares, y la inervación distal adicional por los nervios sensoriales ya se describieron antes. Los nervios también controlan el tono de manera indirecta, mediante la liberación de sustancias paracrinas de los astrocitos. Sin embargo, el papel preciso de estos nervios aún es tema de debate. Se argumenta que existe descarga adrenérgica cuando la presión arterial se eleva mucho. Esto reduce el aumento pasivo resultante en el flujo sanguíneo y ayuda a proteger la barrera hematoencefálica de la interrupción que, de otra manera, podría ocurrir (antes). Por tanto, las descargas vasomotoras influyen en la autorregulación. Con la estimulación simpática, el flujo constante, o bien, la parte en meseta de la curva presión-flujo se extiende a la derecha (fig. 34-9); o sea, tal vez haya mayores incrementos en la presión sin que se eleve el flujo. Por otro lado, el vasodilatador hidralazina y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) captopril reducen la longitud de la meseta. Por último, el acoplamiento neurovascular puede ajustar la perfusión local como respuesta a los cambios en la actividad cerebral (véase más adelante).

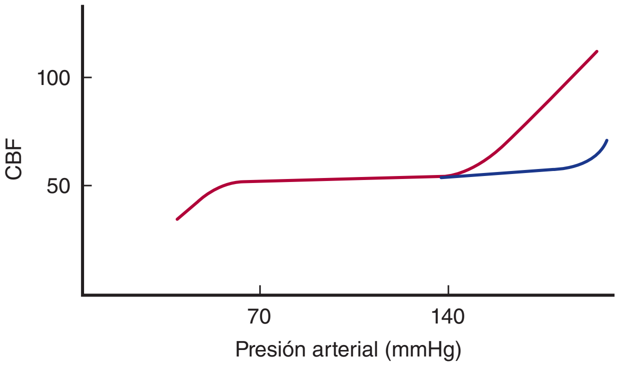


FIGURA 34-9 **Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (CBF) en condiciones de estado estable.** La línea azul muestra la alteración producida durante la autorregulación.

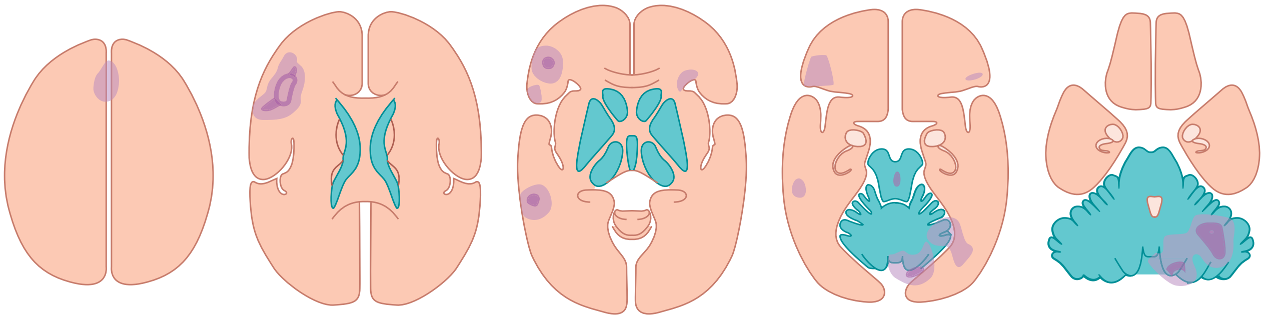


FIGURA 34-10 **Actividad en el cerebro humano en cinco niveles horizontales distintos mientras un sujeto genera un verbo apropiado para cada sustantivo presentado por el examinador.** Esta tarea mental activa la corteza frontal (cortes 1 a 4), el giro del cíngulo anterior (corte 1) y el lóbulo temporal posterior (corte 3) del lado izquierdo, y el cerebelo (cortes 4 y 5) en el lado derecho. Púrpura claro, acción moderada; púrpura intensa, activación marcada. (Basada en gammagramas de tomografía por emisión de positrones [PET] en Posner MI, Raichle MR: *Images of Mind*. Scientific American Library, 1994.)

FLUJO SANGUÍNEO EN VARIAS PARTES DEL CEREBRO

Una ventaja importante en los decenios recientes ha sido el perfeccionamiento de técnicas para vigilar el flujo sanguíneo regional en seres humanos vivos y despiertos. Entre los métodos más valiosos están la **tomografía por emisión de positrones** (**PET**) y las técnicas relacionadas, en las cuales se usa un radioisótopo para marcar un compuesto que luego se inyecta. La llegada y la eliminación del marcador se vigilan con detectores de centelleo situados sobre la cabeza. Como el flujo sanguíneo está muy vinculado con el metabolismo cerebral, la captación local de 2-desoxiglucosa también es un buen índice de flujo sanguíneo (véase más adelante y cap. 1). Si la 2-desoxiglucosa se marca con un emisor de positrones de vida media corta, como ^{18}F, ^{11}O u ^{15}O, es posible vigilar su concentración en cualquier parte del cerebro.

Otra técnica valiosa es la imagen por resonancia magnética (MRI). Ésta se basa en la detección de señales resonantes de distintos tejidos en un campo magnético. La **imagen por resonancia magnética funcional** (**fMRI**) mide la cantidad de sangre en el área del tejido. Cuando las neuronas se activan, su aumento de descarga altera el potencial del campo local. Un mecanismo aún desconocido desencadena un aumento en el flujo sanguíneo local y de oxígeno. El incremento en la sangre oxigenada se detecta con imagen por resonancia magnética funcional. La imagen conseguida con tomografía por emisión de positrones puede usarse para medir no sólo el flujo sanguíneo, sino la concentración de moléculas, como dopamina, en varias regiones del cerebro vivo. Por otro lado, la imagen por resonancia magnética funcional no implica el uso de radiactividad. Por consiguiente, puede usarse a intervalos frecuentes para medir cambios en el flujo sanguíneo regional en un individuo particular.

En las personas en reposo, el flujo sanguíneo promedio en la sustancia gris es de 69 ml/100 g/min, en comparación con 28 ml/100 g/min en la sustancia blanca. Una característica impresionante de la función cerebral es la variación marcada en el flujo sanguíneo local con los cambios en la actividad cerebral. En la figura 34-10, se muestra un ejemplo. En sujetos despiertos, pero en reposo, el flujo sanguíneo es mayor en las regiones premotora y frontal. Ésta es la parte del cerebro que se cree tiene vinculación con la decodificación y el análisis de las señales aferentes, así como con la actividad intelectual. Durante el cierre voluntario de la mano derecha, el flujo aumenta en el área de la mano de la corteza motora izquierda y las áreas sensoriales correspondientes en el giro poscentral. Sobre todo cuando los movimientos se realizan en secuencia, el flujo se incrementa también en el área motora complementaria. Cuando los sujetos hablan, hay un aumento en el flujo sanguíneo bilateral en las áreas sensoriales y motoras de cara, lengua y boca, además de la corteza premotora superior en el hemisferio categórico (casi siempre el izquierdo). Cuando el habla es estereotipada, las áreas de Broca y de Wernicke no presentan elevación del flujo, pero si el habla es creativa (o sea, cuando implica ideas), el flujo se incrementa en esas dos áreas. La lectura genera aumentos diseminados del flujo sanguíneo. La solución de problemas, el razonamiento y la ideación motora sin movimiento origina elevaciones en áreas seleccionadas de las cortezas premotora y frontal. Cuando se anticipa una tarea cognitiva, muchas de las zonas cerebrales que se activarán durante la tarea, lo hacen con anticipación, como si el cerebro produjera un modelo interno de la tarea esperada. En sujetos diestros, el flujo sanguíneo en el hemisferio izquierdo es mayor si se lleva a cabo una tarea verbal, y el flujo sanguíneo al hemisferio derecho es mayor cuando se efectúa una tarea espacial (recuadro clínico 34-2).

METABOLISMO CEREBRAL Y REQUERIMIENTOS DE OXÍGENO

CAPTACIÓN Y LIBERACIÓN DE SUSTANCIAS EN EL CEREBRO

Si se conoce el flujo sanguíneo cerebral, es posible calcular el consumo o la producción cerebral de oxígeno, dióxido de carbono, glucosa o cualquier otra sustancia presente en la corriente sanguínea, si se multiplica el flujo sanguíneo cerebral por la diferencia de la concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa cerebral (cuadro 34-3). Cuando se calcula de esta manera, un valor negativo indica que el cerebro produce la sustancia.

CONSUMO DE OXÍGENO

El consumo de oxígeno del cerebro humano (**índice metabólico cerebral para oxígeno**, CMRO$_2$) promedia 20% del consumo corporal total de este gas en reposo (cuadro 34-1). El encéfalo

RECUADRO CLÍNICO 34-2

Cambios en el flujo sanguíneo cerebral en la enfermedad

Se sabe que varias entidades patológicas se acompañan de cambios localizados o generales en el flujo sanguíneo cerebral, como revelan el gammagrama de la tomografía por emisión de positrones y las técnicas de imagen por resonancia magnética funcional. Por ejemplo, los focos epilépticos presentan hiperemia durante las crisis convulsivas, mientras se reduce el flujo sanguíneo en otras partes del cerebro. Entre dichas crisis, el flujo a veces se halla reducido en los focos generadores de crisis convulsivas. El flujo parietooccipital disminuye en pacientes con síntomas de agnosia (cap. 14). En la enfermedad de Alzheimer, el cambio más temprano es la reducción del metabolismo y el flujo sanguíneo en la corteza parietal superior, con extensión ulterior a la corteza temporal y, por último, a la frontal. Se observa ausencia relativa de afección de los giros precentral y poscentral, los ganglios basales, el tálamo, el tallo encefálico y el cerebelo. En la enfermedad de Huntington, el flujo sanguíneo se reduce en el núcleo caudado a ambos lados, y esta alteración del flujo ocurre en una fase temprana de la enfermedad. En maniacodepresivos (es interesante que no ocurra en pacientes con depresión unipolar), existe un descenso general en el flujo sanguíneo cortical cuando los pacientes están deprimidos. Se tiene alguna evidencia de que en la esquizofrenia se reduce el flujo sanguíneo en los lóbulos frontal, los lóbulos temporales y los ganglios basales. Por último, durante el aura de personas con migraña, inicia un decremento del flujo sanguíneo en la corteza occipital que se extiende hacia delante, a los lóbulos temporal y parietal.

es en extremo sensible a la hipoxia, y la oclusión de su aporte sanguíneo origina estado de inconsciencia en tan sólo 10 s. Las estructuras vegetativas del tallo encefálico son más resistentes a la hipoxia que la corteza cerebral, y quizá los pacientes se recuperen de accidentes, como un paro cardiaco y otros trastornos que causan hipoxia bastante prolongada, con funciones vegetativas normales pero deficiencias intelectuales graves y permanentes. Los ganglios basales tienen un índice muy alto de consumo de oxígeno; pueden ocasionarse síntomas de la enfermedad de Parkinson y deficiencias intelectuales con la hipoxia crónica. El tálamo y el colículo inferior también son muy susceptibles al daño hipóxico (recuadro clínico 34-3).

CUADRO 34-3 **Utilización y producción de sustancias en el cerebro humano *in vivo***

Sustancia	Captación (+) o salida (–) por 100 g de cerebro/min	Total/min
Sustancias utilizadas		
Oxígeno	+3.5 ml	+49 ml
Glucosa	+5.5 mg	+77 mg
Glutamato	+0.4 mg	+5.6 mg
Sustancias producidas		
Dióxido de carbono	–3.5 ml	–49 ml
Glutamina	–0.6 ml	–8.4 mg

Sustancias no usadas ni producidas en estado alimentado: lactato, piruvato, cetonas totales y cetoglutarato α.

FUENTES ENERGÉTICAS

La glucosa es la fuente final principal de energía para el cerebro; en situaciones normales, 90% de la energía necesaria para mantener los gradientes iónicos a través de las membranas celulares y transmitir impulsos eléctricos, proviene de esta fuente. La glucosa ingresa al cerebro por medio del transportador de glucosa 1 en los capilares cerebrales (véase antes). Luego, otros transportadores la distribuyen en las neuronas y células gliales.

La glucosa se capta de la sangre en grandes cantidades, y el cociente respiratorio (RQ; cap. 21) del tejido cerebral es de 0.95 a 0.99 en personas normales. Un hecho importante es que la mayoría de las células cerebrales no necesita insulina para utilizar la glucosa. En general, el uso de glucosa en reposo es paralelo al flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno. Esto no significa que la fuente total de energía sea siempre la glucosa. Durante la inanición prolongada, hay utilización apreciable de otras sustancias. De hecho, la evidencia indica que hasta 30% de la glucosa captada en condiciones normales se convierte en aminoácidos, lípidos y proteínas, y que las sustancias distintas a glucosa se metabolizan para obtener energía durante las crisis convulsivas. También existe alguna utilización de aminoácidos de la circulación, aunque la diferencia arteriovenosa de aminoácidos a través del cerebro casi siempre es diminuta.

En el capítulo 21, se describen las consecuencias de la hipoglucemia, desde el punto de vista de la función nerviosa.

ELIMINACIÓN DE GLUTAMATO Y AMONIACO

La captación cerebral de glutamato está más o menos equilibrada con la salida de glutamina. El glutamato que entra en el cerebro, capta el amoniaco y sale como glutamina. La conversión glutamato-glutamina en el encéfalo, la reacción opuesta a la renal que genera parte del amoniaco que ingresa a los túbulos, sirve como mecanismo destoxificador para conservar el cerebro libre de amoniaco. Este compuesto es muy tóxico para las células nerviosas; se cree que la intoxicación por amoniaco es una causa importante de síntomas neurológicos extraños en el coma hepático (cap. 29).

CIRCULACIÓN CORONARIA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

Las dos arterias coronarias que riegan el miocardio surgen de los senos detrás de dos de las cúspides de la válvula aórtica en la raíz de la aorta (fig. 34-11). Las contracorrientes (remolino) preservan las valvas alejadas de los orificios de las arterias y permanecen permeables durante todo el ciclo cardiaco. La mayor

RECUADRO CLÍNICO 34-3

Apoplejía

Cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una parte del cerebro, la isquemia daña o mata las células del área, lo cual origina los signos y los síntomas de una apoplejía. Hay dos tipos generales de ésta: hemorrágico e isquémico. El primero se presenta cuando una arteria o arteriola cerebral se rompe, a veces en el sitio de un pequeño aneurisma, aunque no siempre es así. El segundo aparece si está afectado el flujo en un vaso por placas ateroescleróticas sobre las cuales se forman trombos. Quizá también los trombos surjan en otro sitio (p. ej., en las aurículas de pacientes con fibrilación auricular) y lleguen al cerebro como émbolos, donde se alojan e interrumpen el flujo. Antes, era poco lo que podía hacerse para modificar la evolución de una apoplejía y sus consecuencias. Sin embargo, hoy ha quedado claro que en la penumbra, el área que rodea el daño cerebral más grave, la isquemia reduce la captación de glutamato en los astrocitos; este aumento local de glutamato genera daño excitotóxico y muerte de las neuronas (cap. 7). En animales de experimentación y tal vez en seres humanos, los fármacos que previenen este daño excitotóxico reduce de modo significativo los efectos de las apoplejías. Además, los agentes que desbaratan los coágulos, como el activador hístico del plasminógeno (t-PA) (cap. 32) son beneficiosos en las apoplejías isquémicas. Tanto el tratamiento antiexcitotóxico como el activador hístico del plasminógeno deben proporcionarse en fases tempranas de una apoplejía para obtener el máximo beneficio; ésta es la razón por la cual la apoplejía se ha vuelto un trastorno en el que son importantes el diagnóstico y el tratamiento rápidos. Además, por supuesto que es esencial establecer si dicha apoplejía es trombótica o hemorrágica, ya que la lisis del coágulo está contraindicada en esta última.

parte de la sangre venosa regresa al corazón a través del seno coronario y las venas cardiacas anteriores (fig. 34-12), las cuales drenan en la aurícula derecha. Además, hay otros vasos que se vacían de manera directa en las cavidades cardiacas. Éstos incluyen los **arteriosinusoidales**, los sinusoidales parecidos a capilares que conectan las arteriolas con las cavidades; las **venas de Tebesio** que conectan los capilares con las cavidades, y unos cuantos **vasos arterioluminales**, pequeñas arterias que se vacían de manera directa en las cavidades. Hay unas cuantas anastomosis entre las arteriolas coronarias y las arteriolas extracardiacas, sobre todo alrededor de las aberturas de las grandes venas. Las anastomosis entre las arteriolas coronarias en los seres humanos sólo permiten el paso de partículas menores de 40 μm de diámetro, pero la evidencia indica que estos conductos crecen y aumentan en número en pacientes con enfermedad coronaria.

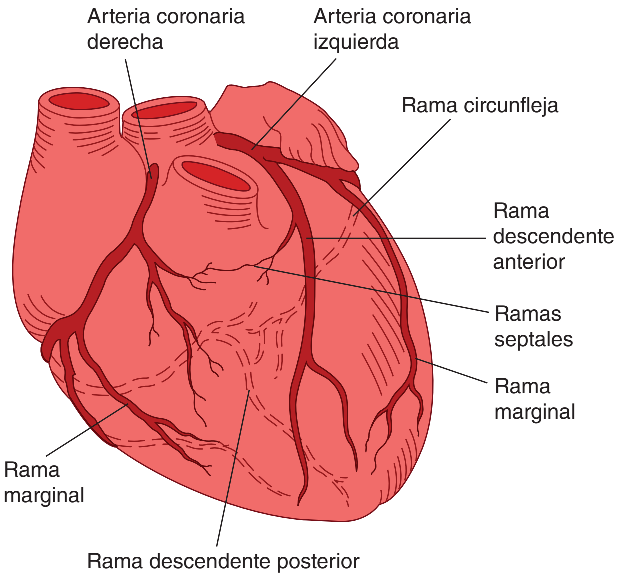

Arteria coronaria derecha
Arteria coronaria izquierda
Rama circunfleja
Rama descendente anterior
Ramas septales
Rama marginal
Rama marginal
Rama descendente posterior

FIGURA 34-11 **Arterias coronarias y sus ramas principales en seres humanos.** (Con autorización de Ross G: The cardiovascular system. En: *Essentials of Human Physiology*. Ross G [ed.]. Copyright © 1978 by Year Book Medical Publishers.)

GRADIENTES DE PRESIÓN Y FLUJO EN LOS VASOS CORONARIOS

El corazón es un músculo que, como el esquelético, comprime sus vasos sanguíneos cuando se contrae. La presión dentro del ventrículo izquierdo es un poco más alta que en la aorta durante la sístole (cuadro 34-4). Por consiguiente, el flujo ocurre en las arterias que riegan la porción subendocárdica del ventrículo izquierdo sólo durante la diástole, aunque la fuerza se disipa lo suficiente en las regiones más superficiales del miocardio ventricular izquierdo para hacer posible cierto flujo en esta región durante todo el ciclo cardiaco. Como la diástole es más corta cuando la frecuencia cardiaca es alta, el flujo coronario ventricular izquierdo se reduce en la taquicardia. Por otro lado, la diferencia de presión entre la aorta y el ventrículo derecho, y la diferencia entre la aorta y las aurículas son un poco mayores en el curso de la sístole que durante la diástole. Por tanto, el flujo coronario en esas partes del corazón no disminuye de modo apreciable durante la sístole. El flujo en las arterias coronarias derecha e izquierda se muestra en la figura 34-13. Como en la porción subendocárdica del ventrículo no hay flujo sanguíneo durante la sístole, esta región es proclive al daño isquémico y es el sitio más frecuente de infarto de miocardio. El flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo disminuye en pacientes con estenosis valvular aórtica porque la presión en el ventrículo izquierdo debe

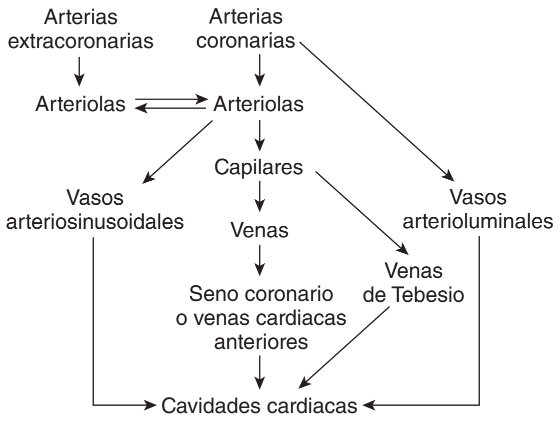


FIGURA 34-12 **Diagrama de la circulación coronaria.**

CUADRO 34-4 Presión en la aorta y los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI) en la sístole y la diástole

	Presión (mmHg) en			Diferencia de presión (mmHg) entre aorta y	
	Aorta	**VI**	**VD**	**VI**	**VD**
Sístole	120	121	25	–1	95
Diástole	80	0	0	80	80

ser mucho más alta comparada con la de la aorta para expulsar la sangre. Por ende, los vasos coronarios sufren una compresión intensa durante la sístole. Los pacientes con esta enfermedad tienen tendencia particular a presentar síntomas de isquemia miocárdica, en parte por esta compresión y en parte porque el miocardio requiere más oxígeno para expulsar la sangre a través de la válvula aórtica estrecha. El flujo coronario también disminuye cuando la presión diastólica aórtica es baja. El incremento de la presión venosa en trastornos, como la insuficiencia cardiaca congestiva, reduce el flujo coronario debido al decremento de la presión de perfusión coronaria efectiva (recuadro clínico 34-4).

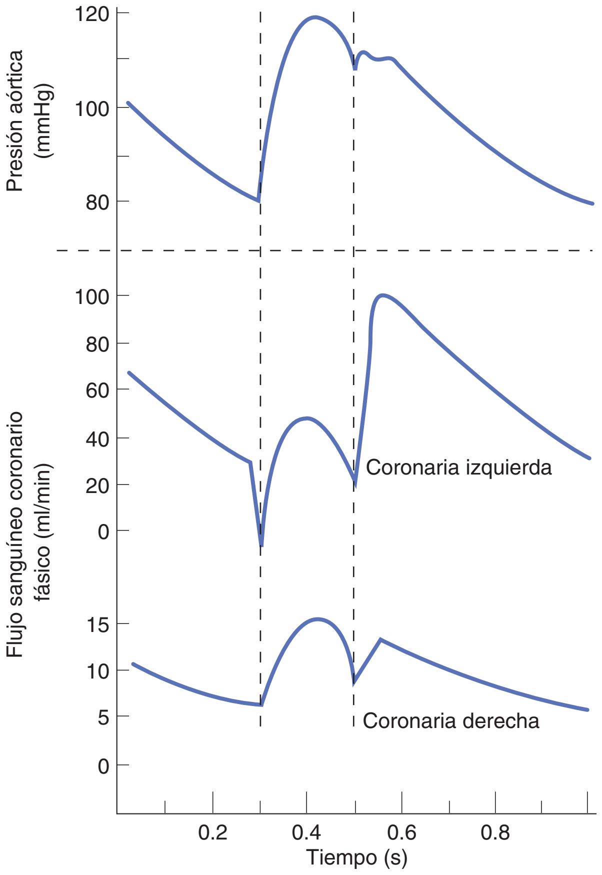


FIGURA 34-13 Flujo sanguíneo en las arterias coronarias izquierda y derecha durante varias fases del ciclo cardiaco. La sístole ocurre entre las dos líneas verticales punteadas. (Con autorización de Berne RM, Levy MN: *Physiology*, 2nd ed. Mosby, 1988.)

El flujo sanguíneo coronario se ha medido mediante la inserción de un catéter en el seno coronario, con aplicación del método de Kety al corazón, con la suposición de que el contenido de óxido nitroso de la sangre venosa coronaria es típico para todo el efluente miocárdico. El flujo coronario en reposo en los seres humanos es cercano a 250 ml/min (5% del gasto cardiaco). Se han usado varias técnicas que utilizan **radionúclidos**, marcadores radiactivos que se revelan con detectores de radiación sobre el pecho, para detectar áreas de isquemia e infarto, así como para valorar la función ventricular. Los radionúclidos como talio-201 (^{201}Tl) ingresan a las células miocárdicas mediante la Na$^+$, K$^+$-ATPasa y se equilibran con la reserva intracelular de potasio. Durante los primeros 10 a 15 min después de la inyección intravenosa, el talio-201 se distribuye de manera directamente proporcional al flujo sanguíneo miocárdico, y las áreas de isquemia pueden detectarse por su captación baja. A menudo, la captación de este isótopo se determina poco después del ejercicio y de nuevo varias horas más tarde para revelar las áreas en las cuales el esfuerzo afecta el flujo. Por el contrario, el tejido infartado capta los radiofármacos, como el pirofosfato estañoso de tecnecio-99m (^{99m}Tc-PYP) de manera selectiva por algún mecanismo desconocido, lo cual hace que los infartos resalten como "manchas calientes" en los centelleogramas torácicos. La angiografía coronaria puede combinarse con la medición de la eliminación de xenón 133 (^{133}Xe) (véase antes) para permitir el análisis detallado del flujo sanguíneo coronario. El medio de contraste radiopaco se inyecta primero en las arterias coronarias y se usan rayos X para delinear su distribución. Luego, la cámara angiográfica se cambia por la cámara de centelleo y se mide la eliminación de xenón 133.

VARIACIONES EN EL FLUJO CORONARIO

En reposo, el corazón extrae 70 a 80% del oxígeno de cada unidad de sangre suministrada (cuadro 34-1). El consumo de oxígeno sólo puede incrementarse de manera significativa si se aumenta el flujo sanguíneo. Por tanto, no es sorprendente que el flujo sanguíneo se incremente cuando se eleva el metabolismo miocárdico. El calibre de los vasos coronarios y, por consiguiente, el índice del flujo coronario, depende no sólo de los cambios de presión en la aorta, también lo hace de los factores químicos y nerviosos. Asimismo, la circulación coronaria posee autorregulación considerable.

FACTORES QUÍMICOS

La estrecha relación entre el flujo sanguíneo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno indica que uno o más de los productos del metabolismo genera dilatación coronaria. Se sospecha que los factores con esta función incluyen falta de oxígeno y elevación de las concentraciones locales de dióxido de carbono, hidrogeniones, iones potasio, lactato, prostaglandinas, nucleótidos de adenina y adenosina. Tal vez varios o todos estos metabolitos vasodilatadores actúan de manera integrada, redundante o de ambas maneras. La asfixia, la hipoxia y las inyecciones intracoronarias de cianuro aumentan el flujo sanguíneo coronario 200 a 300% en corazones desnervados o intactos, y la característica común a estos tres estímulos es la hipoxia de las fibras miocárdicas. Se produce un incremento similar en el flujo del área con riego de una arteria coronaria si ésta se ocluye y luego se libera. Tal **hiperemia reactiva** es similar a la observada en la piel (véase más adelante). La evidencia sugiere que en el corazón aquélla se debe a la liberación de adenosina.

RECUADRO CLÍNICO 34-4

Enfermedad coronaria

Cuando se reduce el flujo en una arteria coronaria hasta el punto que el miocardio que riega experimenta hipoxia, se produce **angina de pecho** (cap. 31). Si la isquemia miocárdica es grave y prolongada, se presentan cambios irreversibles en el músculo y el resultado es el **infarto de miocardio**. Muchas personas tienen angina sólo durante el esfuerzo, y el flujo sanguíneo es normal en reposo. Otras manifiestan restricción más grave del flujo sanguíneo y también presentan dolor de angina en reposo. Las arterias coronarias con obstrucciones parciales pueden constreñirse más por vasoespasmo, lo cual causa infarto miocárdico. Sin embargo, hoy está claro que el origen más frecuente del infarto de miocardio es la rotura de una **placa ateroesclerótica** o una hemorragia dentro de ésta, lo cual desencadena la formación de un coágulo que obstruye la coronaria en el sitio de la placa. Los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se describen en el capítulo 30. Cuando las células miocárdicas mueren, dejan escapar enzimas a la circulación; la medición de los incrementos en las enzimas y las isoenzimas séricas generadas por las células miocárdicas infartadas también tiene un sitio importante en el diagnóstico del infarto de miocardio. Las enzimas cuantificadas con mayor frecuencia hoy en día son el isómero MB de la creatina cinasa (CK-MB), la troponina T y la troponina I. El infarto de miocardio es una causa muy frecuente de muerte en países desarrollados por la frecuencia de la ateroesclerosis. Además, existe relación entre la ateroesclerosis y los valores circulantes de **lipoproteína (a) (Lp[a])**. Esta última posee una cubierta externa de apo(a). Interfiere con la fibrinólisis mediante la regulación en descenso de la producción de plasmina (cap. 32). También se conoce una vinculación positiva importante entre la ateroesclerosis y las concentraciones circulantes de homocisteína. Esta sustancia daña las células endoteliales. Se convierte en metionina no tóxica en presencia de folato y vitamina B_{12}; hay estudios clínicos en proceso para conocer si los complementos de folato y vitamina B_{12} reducen la incidencia de enfermedad coronaria. Hoy parece que la ateroesclerosis tiene también un componente inflamatorio importante. Las lesiones de la enfermedad contienen células inflamatorias, y existe una relación positiva de las concentraciones altas de proteína C reactiva y otros **marcadores inflamatorios** en la circulación con el infarto de miocardio subsiguiente. El tratamiento del infarto miocárdico ayuda a restaurar el flujo a las áreas afectadas lo más rápidamente posible, al tiempo que se minimiza la lesión por perfusión. Sobra decir que las medidas terapéuticas deben iniciarse lo más pronto posible para evitar los cambios irreversibles en la función cardiaca.

FACTORES NERVIOSOS

Las arteriolas coronarias contienen receptores adrenérgicos α, los cuales median la vasoconstricción, y receptores adrenérgicos β, que median la vasodilatación. La actividad de los nervios noradrenérgicos del corazón y las inyecciones de noradrenalina causan vasodilatación coronaria. Sin embargo, la adrenalina eleva la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción miocárdica; la vasodilatación se debe a la producción de metabolitos vasodilatadores en el miocardio debido al incremento de su actividad. Cuando se bloquean los efectos inotrópicos y cronotrópicos de la descarga noradrenérgica con un bloqueador adrenérgico β, la estimulación de los nervios noradrenérgicos o la inyección de noradrenalina en animales no sujetos anestesiados induce vasoconstricción coronaria. Por tanto, el efecto directo de la estimulación noradrenérgica es la constricción, más que la dilatación de los vasos coronarios. Por otro lado, la estimulación de las fibras vagales al corazón dilata las coronarias.

Cuando cae la presión sanguínea sistémica, el efecto general del aumento reflejo en la descarga noradrenérgica es el aumento en el flujo sanguíneo coronario consecutivo a los cambios metabólicos en el miocardio en un momento en que los vasos cutáneos, renales y esplácnicos están constreñidos. De este modo, la circulación cardiaca, como la cerebral, se conserva a pesar de la alteración del flujo en otros órganos.

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

La cantidad de calor que se pierde del cuerpo es regulada en gran medida por la variación en el volumen sanguíneo que fluye por la piel. Los dedos de pies y manos, las palmas de las manos y los lóbulos de las orejas presentan conexiones anastomósicas bien inervadas entre arteriolas y vénulas (anastomosis arteriovenosas, cap. 32). El flujo sanguíneo como respuesta a los estímulos termorreguladores puede variar desde uno hasta 150 ml/100 g de piel por minuto, y se ha propuesto que estas variaciones son posibles porque la sangre es capaz de desviarse a través de las anastomosis. Los plexos venoso y capilar subdérmicos constituyen un reservorio sanguíneo de alguna importancia, y la piel es uno de los pocos sitios donde pueden verse las reacciones de los vasos sanguíneos.

REACCIÓN BLANCA

Cuando un objeto puntiagudo se desplaza con suavidad sobre la piel, las líneas de contacto se vuelven pálidas (**reacción blanca**). Parece que el estímulo mecánico inicia la contracción de los esfínteres precapilares, y la sangre drena de los capilares y pequeñas venas. La respuesta aparece en unos 15 s.

RESPUESTA TRIPLE

Cuando la piel se frota con más firmeza con un instrumento puntiagudo, en lugar de la reacción blanca se observa enrojecimiento en el sitio, el cual aparece en unos 10 s (**reacción roja**). Luego de unos cuantos minutos, le sigue inflamación local y enrojecimiento moteado difuso alrededor de la lesión. El enrojecimiento inicial se debe a la dilatación capilar, una respuesta directa de los capilares a la presión. La inflamación (**roncha**) es edema local causado por el aumento en la permeabilidad de los capilares y las vénulas poscapilares, con la subsiguiente extravasación de líquido. El enrojecimiento que se extiende fuera de la lesión (**eritema**) se debe a la dilatación arteriolar. Esta respuesta en tres partes (la reacción roja, roncha y eritema) se llama **respuesta triple** y es parte de la reacción normal a la lesión (cap. 3). Persiste después de la simpatectomía total. Por otro lado, el eritema está ausente en la piel con anestesia local y en la piel desnervada después de la degeneración de nervios sensitivos, pero surge justo después del bloqueo o la sección nerviosos por arriba del sitio de la lesión. Esto, junto con otra evidencia, indica que tal fenómeno se debe a un **reflejo axónico**, una respuesta en la cual los impulsos iniciados en los nervios sensitivos por la lesión son relevados en sentido antidrómico por otras ramas de las fibras nerviosas sensitivas (fig. 34-14). Ésta es la única situación en el cuerpo en la cual hay datos sustanciales de un efecto fisiológico por conducción antidrómica. El transmisor liberado en la terminación central de las neuronas de las fibras sensitivas C es la sustancia P (cap. 7), y esta última junto con el péptido relacionado con el gen de calcitonina se encuentran en todas las regiones de las neuronas. Ambos transmisores dilatan las arterias y, además, la sustancia P causa extravasación de líquido. Ya se crearon antagonistas no peptídicos eficaces de la sustancia P, los cuales disminuyen la extravasación. Por tanto, en apariencia estos péptidos originan la roncha.

HIPEREMIA REACTIVA

Una respuesta de los vasos sanguíneos presente en muchos órganos, pero visible en la piel, es la **hiperemia reactiva**, un aumento en la cantidad de sangre en una región cuando se restablece su circulación después de un periodo de oclusión. Si se ocluye el riego sanguíneo a una extremidad, las arteriolas cutáneas distales a la oclusión se dilatan. Cuando la circulación se restablece, la sangre que fluye hacia los vasos dilatados hace que la piel adquiera un color rojo intenso. El oxígeno de la atmósfera puede difundir una pequeña distancia a través de la piel, y la hiperemia reactiva se previene si la circulación de la extremidad se ocluye en una atmósfera de oxígeno al 100%. Por ende, quizá la dilatación arteriolar se debe al efecto local de la hipoxia.

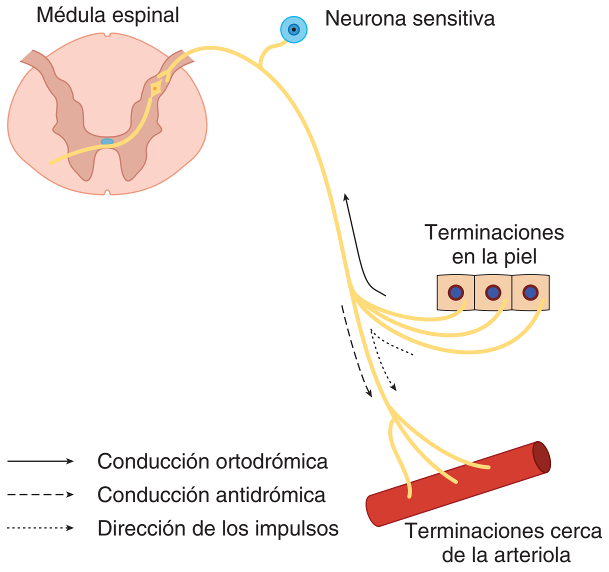


FIGURA 34-14 **Reflejo axónico.**

RESPUESTAS GENERALIZADAS

La estimulación nerviosa noradrenérgica así como la adrenalina y la noradrenalina circulantes constriñen los vasos sanguíneos cutáneos. No se conocen fibras nerviosas vasodilatadoras que se extiendan a los vasos cutáneos; por ello, la vasodilatación aparece por un descenso en el tono constrictor y por la producción local de metabolitos vasodilatadores. El color y la temperatura de la piel también dependen del estado de los capilares y las vénulas. En la piel fría, azul o gris, las arteriolas se hallan contraídas y los capilares dilatados; en la piel roja y tibia, ambos se encuentran dilatados.

Como los estímulos dolorosos causan descarga noradrenérgica difusa, una lesión dolorosa da lugar a vasoconstricción cutánea generalizada, además de la respuesta local triple. Cuando la temperatura corporal se eleva durante el ejercicio, los vasos sanguíneos cutáneos se dilatan a pesar de la descarga noradrenérgica continua en otras partes del organismo. La dilatación de los vasos cutáneos como respuesta al incremento de la temperatura hipotalámica rebasa otra actividad refleja. El frío causa vasoconstricción cutánea; no obstante, en el frío intenso es posible la prevalencia de la vasodilatación superficial. Esta vasodilatación es la causa de la apariencia rubicunda observada en un día frío.

El choque es más profundo en pacientes con temperaturas altas por la vasodilatación cutánea; los pacientes en choque no deben entibiarse hasta el punto que su temperatura corporal se eleve. A veces, esto es un problema porque algunos legos bien intencionados leyeron en libros de primeros auxilios que “los pacientes lesionados deben mantenerse tibios” y apilan cobertores sobre las víctimas de accidentes que están en choque.

CIRCULACIÓN PLACENTARIA Y FETAL

CIRCULACIÓN UTERINA

El flujo sanguíneo del útero es paralelo a la actividad metabólica del miometrio y el endometrio, y experimenta fluctuaciones cíclicas vinculadas con el ciclo menstrual en no embarazadas. La función de las arterias espirales y basilares del endometrio en la menstruación se describe en el capítulo 25. Durante el embarazo, el flujo sanguíneo se incrementa con rapidez conforme el útero aumenta de tamaño (fig. 34-15). No hay duda que los metabolitos vasodilatadores se generan en el útero, como en otros tejidos activos. En el embarazo temprano, la diferencia arteriovenosa de oxígeno en el útero es pequeña y se ha sugerido que los estrógenos actúan sobre los vasos sanguíneos para elevar el flujo sanguíneo uterino más allá de las necesidades hísticas de oxígeno. Sin embargo, aunque el flujo sanguíneo del útero se incrementa 20 veces durante el embarazo, el tamaño del producto de la concepción aumenta mucho más, cambia de una sola

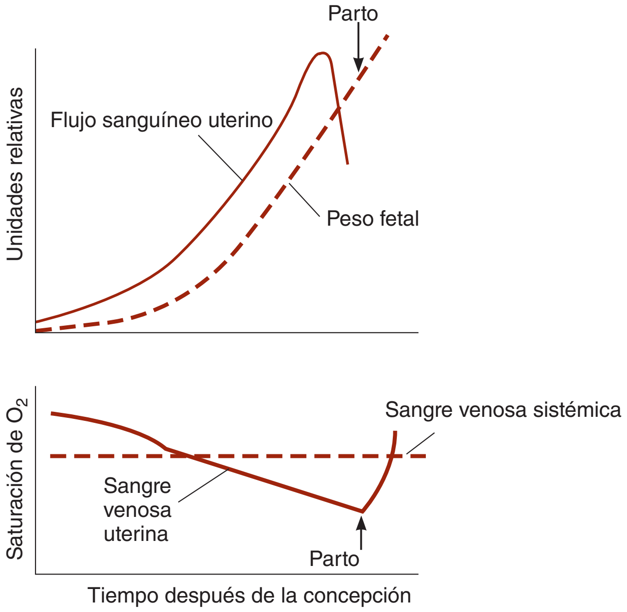


FIGURA 34-15 Cambios en el flujo sanguíneo uterino y la cantidad de oxígeno en sangre venosa del útero durante el embarazo. (Tomada de Barcroft H. Modificada y redibujada con autorización de Keele CA, Neil E: *Samson Wright's Applied Physiology*, 12th ed. Oxford University Press, 1971.)

célula a un feto más una placenta que pesan 4 a 5 kg al término en seres humanos. Por consiguiente, se extrae más oxígeno de la sangre uterina durante la última parte del embarazo, y la saturación de oxígeno en la sangre uterina cae. Tal vez la hormona liberadora de corticotropina tiene una participación importante para regular en ascenso el flujo sanguíneo uterino, así como en el momento final del parto.

PLACENTA

La placenta es el "pulmón fetal" (figs. 34-16 y 34-17). Su porción materna es, en efecto, un gran seno sanguíneo. En este "lago", se proyectan las vellosidades de la porción fetal que contienen las pequeñas ramas de las arterias y la vena umbilicales fetales (fig. 34-16). La sangre fetal capta oxígeno y el dióxido de carbono se elimina hacia la circulación materna a través de las paredes de las vellosidades, de manera análoga al intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones (cap. 36). Sin embargo, las capas celulares que cubren las vellosidades son más gruesas y menos permeables comparadas con las membranas alveolares en los pulmones; por ello, el intercambio es mucho menos eficaz. La placenta también es la vía por la cual entran todos los materiales nutritivos en el feto; por ella, los desechos fetales se descargan en la sangre materna.

CIRCULACIÓN FETAL

En la figura 34-17, se presenta un diagrama de la organización de la circulación en el feto. Cincuenta y cinco por ciento del gasto cardiaco fetal pasa por la placenta. Se cree que la sangre de la vena umbilical en los seres humanos tiene una saturación de oxígeno de 80%, comparada con 98% de la saturación en la circulación arterial del adulto. El **conducto venoso** (fig. 34-18) deriva parte de esta sangre directamente a la vena cava inferior; el resto se mezcla con la sangre portal del feto. La sangre venosa portal y sistémica de éste sólo presenta una saturación de 26%, y la saturación de la sangre mixta en la vena cava inferior se aproxima a 67%. La mayor parte de la sangre que ingresa al corazón por la vena cava inferior se desvía de manera directa a la aurícula izquierda a través de la ventana oval permeable. Casi toda la sangre de la vena cava superior entra en el ventrículo derecho y se expulsa hacia la arteria pulmonar. La resistencia de los pulmones colapsados es alta y la presión de la arteria pulmonar es varios milímetros de mercurio más alta comparada con la de la aorta; por esto, la mayor parte de la sangre de la arteria pulmonar pasa por el **conducto arterioso** hacia la aorta. De esta manera, la sangre relativamente insaturada del ventrículo derecho se dirige al tronco y la parte inferior del cuerpo fetal, mientras la cabeza recibe la sangre mejor oxigenada del ventrículo izquierdo. Desde la aorta, una porción de la sangre se bombea a las arterias umbilicales y de regreso a la placenta. La saturación de oxígeno de la sangre en la parte inferior de la aorta y las arterias umbilicales del feto es cercana a 60%.

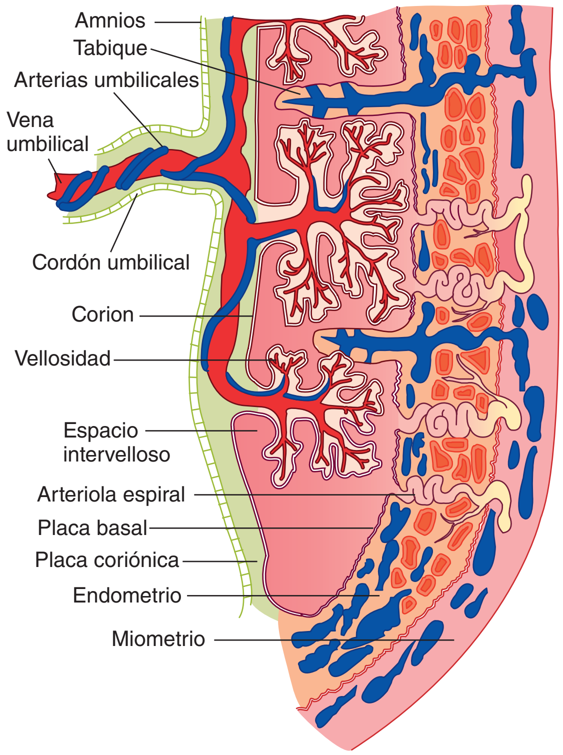


FIGURA 34-16 Diagrama de un corte a través de la placenta humana que muestra la forma en que las vellosidades fetales se proyectan en los senos maternos. (Con autorización de Benson RC: *Handbook of Obstetrics and Gynecology*, 8th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1983 McGraw-Hill.)

RESPIRACIÓN FETAL

Los tejidos de los mamíferos fetales y neonatos muestran una resistencia notable, pero poco comprendida, a la hipoxia. Sin embargo, la saturación de oxígeno en la sangre materna placentaria es tan baja que el feto podría sufrir daño hipóxico si los

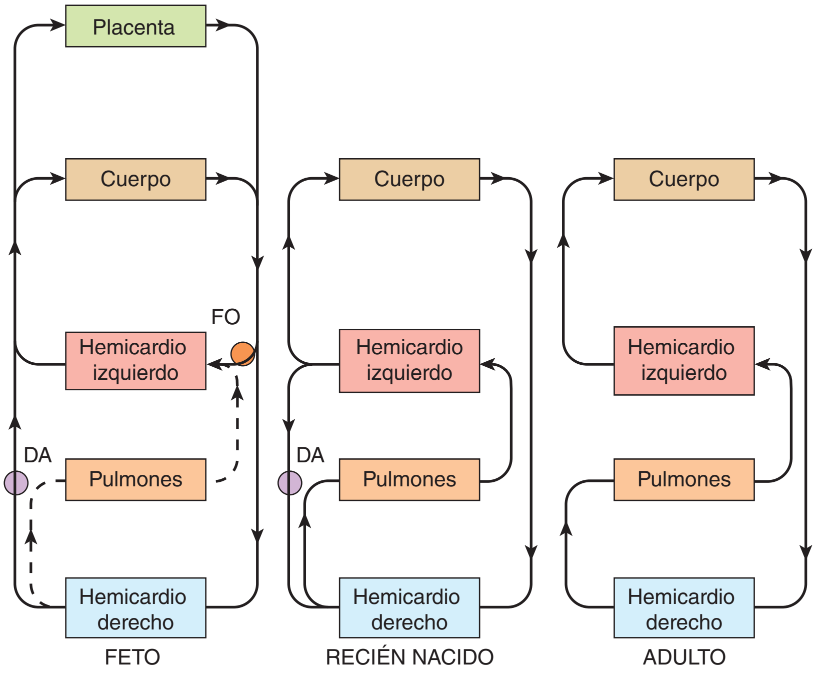

Placenta
Cuerpo
Cuerpo
Cuerpo
FO
Hemicardio izquierdo
Hemicardio izquierdo
Hemicardio izquierdo
DA
DA
Pulmones
Pulmones
Pulmones
Hemicardio derecho
Hemicardio derecho
Hemicardio derecho
FETO
RECIÉN NACIDO
ADULTO

FIGURA 34-17 **Diagrama de la circulación del feto, el recién nacido y el adulto.** DA, conducto arterioso; FO, ventana oval. (Redibujada con autorización de Born GVR et al: Changes in the heart and lungs at birth. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1954;19:102.)

eritrocitos fetales no tuvieran una mayor afinidad por el oxígeno que los eritrocitos del adulto (fig. 34-19). Los eritrocitos fetales contienen hemoglobina fetal (hemoglobina F), en tanto las células del adulto poseen hemoglobina de adulto (hemoglobina A). La causa de la diferencia en la afinidad por el oxígeno entre ambas radica en que la hemoglobina F se une con 2,3-difosfoglicerato con menor eficacia comparada con la hemoglobina A. El descenso en la afinidad por el oxígeno causado por la unión con 2,3-difosfoglicerato se describe en el capítulo 32.

Hay cierta hemoglobina A en la sangre fetal (cap. 32). Después del nacimiento, en estados normales, cesa la producción de hemoglobina F, y para los cuatro meses de edad, 90% de la hemoglobina circulante es de tipo A.

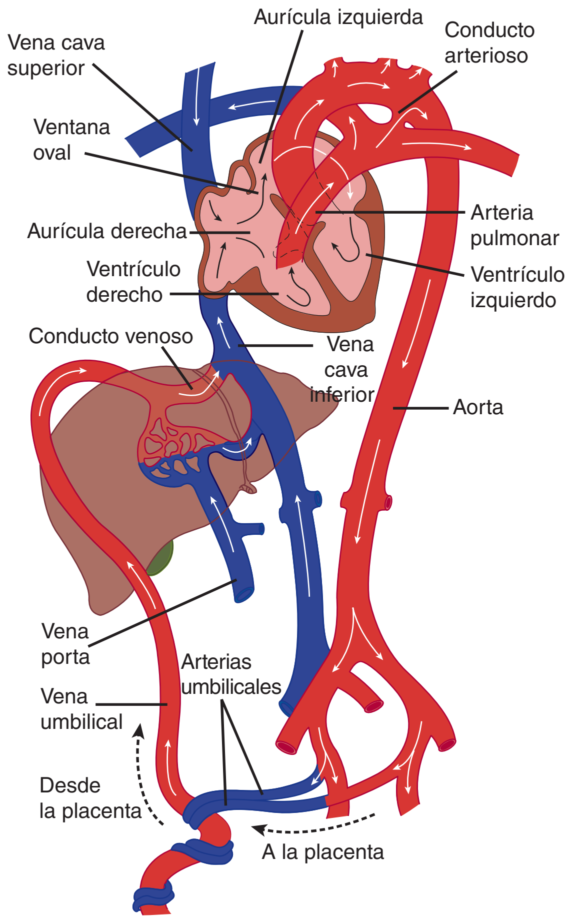

Aurícula izquierda
Vena cava superior
Conducto arterioso
Ventana oval
Aurícula derecha
Arteria pulmonar
Ventrículo derecho
Ventrículo izquierdo
Conducto venoso
Vena cava inferior
Aorta
Vena porta
Arterias umbilicales
Vena umbilical
Desde la placenta
A la placenta

FIGURA 34-18 **Circulación en el feto.** La mayor parte de la sangre oxigenada que llega al corazón a través de la vena umbilical y la vena cava inferior se desvía por la ventana oval y se bombea por la aorta a la cabeza, mientras la sangre desoxigenada que regresa por la vena cava superior se bombea por la arteria pulmonar y el conducto arterioso a los pies y las arterias umbilicales.

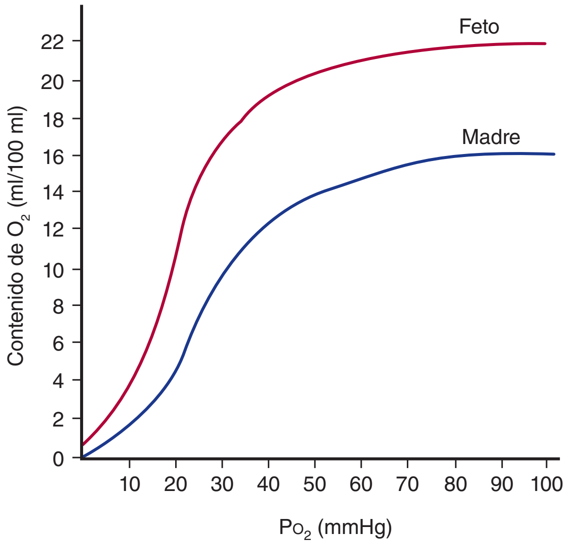


FIGURA 34-19 **Curvas de disociación de la hemoglobina en la sangre materna y fetal humana.**

CAMBIOS EN LA CIRCULACIÓN FETAL Y LA RESPIRACIÓN AL NACER

A causa de la persistencia del conducto arterioso y la ventana oval permeable (fig. 34-18), los lados izquierdo y derecho del corazón bombean en paralelo en el feto y no en serie como ocurre en el adulto. Al nacer, la circulación placentaria se corta y la resistencia periférica se incrementa de manera súbita. La presión de la aorta se eleva hasta rebasar la de la arteria pulmonar. Mientras tanto, como se eliminó la circulación placentaria, el lactante presenta asfixia cada vez mayor. Por último, el sujeto jadea varias veces y los pulmones se expanden. La presión intrapleural negativa tan marcada (–30 a –50 mmHg) durante los jadeos contribuye a la expansión pulmonar, pero quizá también participen otros factores. La acción de succión del primer respiro más la constricción de las venas umbilicales exprimen hasta 100 ml de sangre de la placenta ("transfusión placentaria").

Una vez que los pulmones se expanden, la resistencia vascular pulmonar cae a menos de 20% del valor que tenía en el útero y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta mucho. El retorno sanguíneo de los pulmones eleva la presión de la aurícula izquierda, lo cual cierra la ventana oval al empujar la valva que la guarda contra el tabique interauricular. El conducto arterioso se constriñe unas cuantas horas después del nacimiento; esto genera un cierre funcional; el cierre anatómico permanente ocurre en las 24 a 48 h siguientes por el engrosamiento extenso de la íntima. No se comprende del todo el mecanismo que produce la constricción inicial, pero el aumento en la presión arterial de oxígeno tiene una función importante. Hay concentraciones relativamente altas de vasodilatadores en el conducto *in utero*, sobre todo prostaglandina F_{2a}, y la síntesis de estas prostaglandinas se bloquea a causa de la inhibición de la ciclooxigenasa al nacer. En muchos lactantes prematuros, el conducto no se cierra de forma espontánea, pero puede inducirse el cierre con infusión de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa. También es posible que el óxido nítrico participe en la preservación de la permeabilidad ductal en estas circunstancias.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El líquido cefalorraquídeo se produce sobre todo en el plexo coroideo del cerebro, en parte por mecanismos de transporte activo en las células epiteliales coroideas. El líquido se reabsorbe a la corriente sanguínea para conservar la presión adecuada en presencia de la producción continua.
- La penetración de las sustancias circulantes al cerebro está estrictamente controlada. El agua, el dióxido de carbono y el oxígeno cruzan de manera libre. Otras sustancias (como la glucosa) requieren mecanismos de transporte específicos, mientras la entrada de macromoléculas es insignificante. La eficacia de la barrera hematoencefálica para impedir la entrada de xenobióticos está sostenida por la salida activa mediada por la glucoproteína P.
- La circulación coronaria aporta oxígeno al miocardio contráctil. Los productos metabólicos y las señales nerviosas inducen vasodilatación según se requiera para el requerimiento de oxígeno. La obstrucción de las arterias coronarias puede producir lesión irreversible del tejido cardiaco.
- El control del flujo sanguíneo cutáneo es una faceta clave en la regulación de la temperatura, y es sostenido por derivaciones en varios niveles mediante anastomosis arteriovenosas. La hipoxia, los reflejos axónicos y las señales simpáticas constituyen factores determinantes para el flujo por la vasculatura cutánea.
- La circulación fetal, aporta oxígeno y nutrimentos al feto en crecimiento, a través de la placenta que se une al feto por el cordón umbilical y a la circulación materna por vasos sanguíneos que emergen de la pared uterina para además eliminar productos de desecho. Las características anatómicas únicas de la circulación fetal, así como las propiedades bioquímicas de la hemoglobina fetal sirven para asegurar el suministro adecuado de oxígeno, sobre todo a la cabeza. Al nacer, la ventana oval y el conducto arterioso se cierran; por ello, los pulmones neonatales sirven ya como sitio para el intercambio de oxígeno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. ¿En cuál de los siguientes vasos se encuentra normalmente la Po_2 más baja?
   A) arteria materna
   B) vena uterina materna
   C) vena femoral materna
   D) arteria umbilical
   E) vena umbilical
2. La diferencia de presión entre el corazón y la aorta es menor en
   A) el ventrículo izquierdo durante la sístole
   B) el ventrículo izquierdo durante la diástole
   C) el ventrículo derecho durante la sístole
   D) el ventrículo derecho durante la diástole
   E) la aurícula izquierda durante la sístole
3. Es probable que la inyección de activador hístico del plasminógeno (t-PA) sea más provechosa
   A) después de al menos un año de recuperación no complicada luego de la oclusión de una arteria coronaria
   B) después de al menos dos meses de reposo y recuperación ulterior de la oclusión de una arteria coronaria
   C) durante la segunda semana después de la oclusión de una arteria coronaria
   D) en el curso del segundo día luego de la oclusión de una arteria coronaria
   E) durante la segunda hora posterior a la oclusión de una arteria coronaria
4. ¿Cuáles de los siguientes órganos tiene el mayor flujo sanguíneo por 100 g de tejido?
   A) cerebro
   B) miocardio
   C) piel
   D) hígado
   E) riñones
5. ¿Cuál de los siguientes *no* dilata las arteriolas de la piel?
   A) aumento de temperatura corporal
   B) adrenalina
   C) bradicinina
   D) sustancia P
   E) vasopresina

6. Un lactante del género masculino llega al hospital por presentar crisis convulsivas. Durante la valoración, se descubre que la temperatura corporal y la glucosa plasmática son normales, pero la glucosa del líquido cefalorraquídeo es de 12 mg/100 ml (normal, 65 mg/100 ml). Una posible explicación de este trastorno es
   A) activación constitutiva del transportador de glucosa 3 en las neuronas
   B) deficiencia de transportador de glucosa dependiente de sodio 1 en los astrocitos
   C) deficiencia del transportador de glucosa 5 en los capilares cerebrales
   D) deficiencia del transportador de glucosa 1 55K en los capilares cerebrales
   E) deficiencia del transportador de glucosa 1 45K en la microglia

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Begley DJ, Bradbury MW, Kreater J (editors): *The Blood–Brain Barrier and Drug Delivery to the CNS*. Marcel Dekker, 2000.

Birmingham K (editor): The heart. Nature 2002;415:197.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008;88:1009.

Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J Appl Physiol 2006;100:1059.

Johanson CE, et al: Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res 2008; 5:10.

Ward JPT: Oxygen sensing in context. Biochim Biophys Acta 2008; 1777:1.

SECCIÓN VII FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

CAPÍTULO

35

Función pulmonar

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir y calcular la presión parcial de cada uno de los gases importantes en la atmósfera al nivel del mar.
- Listar las vías por las cuales pasa el aire desde el exterior a los alvéolos y describir las células que las recubren.
- Mencionar los principales músculos implicados en la respiración y señalar la función de cada uno.
- Definir las medidas básicas del volumen pulmonar y mencionar los valores aproximados para cada una en el adulto normal.
- Definir la distensibilidad y presentar ejemplos de enfermedades en las cuales ésta se encuentra alterada.
- Describir la composición química y la función del factor surfactante.
- Listar los factores que determinan la ventilación alveolar.
- Definir la capacidad de difusión, y comparar la difusión de oxígeno con la de dióxido de carbono en los pulmones.
- Comparar las circulaciones pulmonar y sistémica, y listar las diferencias principales entre ellas.
- Describir las funciones pulmonares básicas de defensa y metabólicas.

INTRODUCCIÓN

La respiración, como se usa generalmente el término, incluye dos procesos: **respiración externa**, la absorción de oxígeno (O_2) y eliminación de dióxido de carbono (CO_2) del organismo como un todo, y la **respiración interna**, la cual se refiere a la utilización de oxígeno y producción de dióxido de carbono en las células, así como los intercambios gaseosos entre las células y su medio líquido. Los aspectos de la fisiología respiratoria externa se presentan en toda esta sección. En este capítulo, se exploran los procesos encargados de la captación de oxígeno y la excreción de dióxido de carbono en los pulmones. En el capítulo 36, se analiza el transporte de ambos gases hacia y desde los tejidos. En el capítulo final de esta sección se examinan algunos factores clave que regulan la respiración. En cada capítulo, se presentan las implicaciones clínicas de la fisiología específica.

PROPIEDADES DE LOS GASES

La presión de un gas es proporcional a su temperatura y al número de molas por volumen:

$$P = \frac{nRT}{V} \text{ (de la ecuación del estado del gas ideal)}$$

donde

P = presión

n = número de molas

R = constante gaseosa

T = temperatura absoluta

V = volumen

PRESIONES PARCIALES

A diferencia de los líquidos, los gases se expanden hasta llenar el volumen disponible, y el volumen ocupado por un número determinado de moléculas de gas a una temperatura y presión definidas es (de manera idónea) el mismo sin importar la composición del gas. Por tanto, la presión que ejerce un gas en una mezcla de gases (su **presión parcial**) es igual a la presión total por la fracción de la cantidad total de gas que representa.

La composición del aire seco es 20.98% de oxígeno, 0.04% de dióxido de carbono, 78.06% de nitrógeno (N_2) y 0.92% de otros constituyentes inertes, como el argón y el helio. La presión barométrica (PB) al nivel del mar es de 760 mmHg (una atmósfera). Por consiguiente, la presión parcial (indicada por el símbolo P) del oxígeno en el aire seco es de 0.21 × 760, o 160 mmHg al nivel del mar. La presión de nitrógeno (P_{N_2}) y de los otros gases inertes es de 0.79 × 760, o 600 mmHg, y la P_{CO_2} es de 0.0004 × 760, o 0.3 mmHg. El vapor de agua en el aire de la mayoría de los climas disminuye un poco estos porcentajes y, por ende, las presiones parciales. El aire equilibrado con agua se halla saturado con vapor de agua, y el aire inspirado está saturado para cuando llega a los pulmones. La presión de agua (P_{H_2O}) a temperatura corporal (37°C) es de 47 mmHg. Por tanto, las presiones parciales al nivel del mar de los otros gases en el aire que llega a los pulmones son P_{O_2}, 149 mmHg; P_{CO_2}, 0.3 mmHg y P_{N_2} (incluidos los otros gases inertes), 564 mmHg.

El gas se difunde desde las áreas de presión alta a las de baja presión, y la velocidad de difusión depende del gradiente de concentración y la naturaleza de la barrera entre las dos regiones. Cuando una mezcla de gases está en contacto con un líquido y se le permite equilibrarse con éste, cada gas de la mezcla se disuelve en el líquido en la medida determinada por su presión parcial y su solubilidad en el líquido. La presión parcial de un gas en un líquido es la presión que, en la fase gaseosa en equilibrio con el líquido, produciría la concentración de moléculas de gas que se encuentra en el líquido.

MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LOS FENÓMENOS RESPIRATORIOS

CUADRO 35-1 Condiciones estándar según las cuales se corrigen las mediciones de los volúmenes gaseosos

STPD	0°C, 760 mmHg, seco (temperatura y presión estándar, seco)
BTPS	Temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua
ATPD	Temperatura y presión ambientales, seco
ATPS	Temperatura y presión ambientales, saturado con vapor de agua

Los espirómetros modernos permiten medir de manera directa el ingreso y la salida de gas. Como los volúmenes de gas varían con la temperatura y la presión, y ya que la cantidad de vapor de agua en ellos varía, estos dispositivos tienen la habilidad de corregir las mediciones respiratorias que involucran volumen hasta un conjunto determinado de situaciones generales. Los cuatro estándares más usuales y sus abreviaturas se muestran en el cuadro 35-1. Es indispensable señalar que las mediciones correctas dependen mucho de la habilidad del médico para alentar de modo apropiado al paciente para que utilice al máximo el dispositivo. Las técnicas modernas de análisis de gases hacen posible mediciones rápidas y confiables de la composición de mezclas gaseosas y del contenido gaseoso de los líquidos corporales. Por ejemplo, pueden insertarse electrodos para oxígeno y dióxido de carbono (pequeñas sondas sensibles a O_2 y CO_2) en la vía respiratoria, vasos sanguíneos o tejidos con el propósito de obtener registros continuos de P_{O_2} y P_{CO_2}. La valoración a largo plazo de la oxigenación se lleva a cabo de manera incruenta con el **oxímetro de pulso**, el cual casi siempre se conecta a la oreja.

ANATOMÍA DE LOS PULMONES

SISTEMA RESPIRATORIO

Éste se encuentra formado por un órgano que intercambia gases (los pulmones) y una "bomba" que ventila los pulmones. La bomba se compone de pared torácica; músculos respiratorios, los cuales aumentan o disminuyen el tamaño de la cavidad torácica; áreas del cerebro que controlan los músculos y haces y nervios que conectan el cerebro con los músculos. En reposo, el ser humano normal respira 12 a 15 veces por minuto. Se inspiran y espiran cerca de 500 ml de aire en cada respiración, o 6 a 8 L/min. Este aire se mezcla con el gas presente en los alvéolos y, por difusión simple, el oxígeno entra en la sangre de los capilares pulmonares mientras el dióxido de carbono ingresa a los alvéolos. De esta manera, 250 ml de oxígeno entran en el organismo cada minuto y se excretan 200 ml de dióxido de carbono.

En el aire espirado también se encuentran trazas de otros gases, como el metano proveniente del intestino. El alcohol y la acetona se espiran cuando se hallan en cantidades apreciables en el cuerpo. De hecho, se han identificado más de 250 sustancias volátiles distintas en el aliento humano.

VÍAS RESPIRATORIAS

Después de pasar por las cavidades nasales y la faringe, donde se calienta y capta vapor de agua, el aire inspirado pasa por la trá-

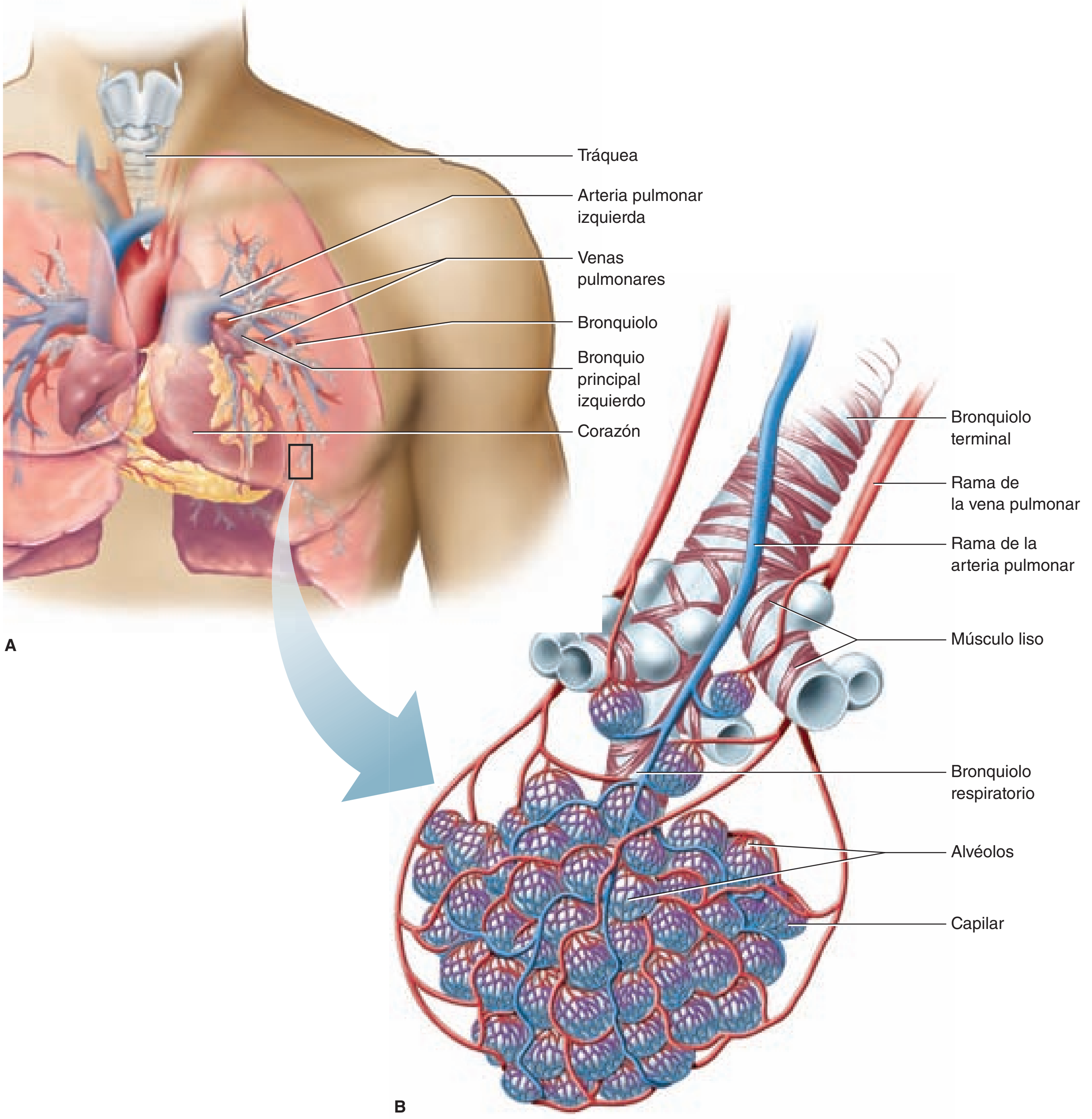

Tráquea
Arteria pulmonar izquierda
Venas pulmonares
Bronquiolo
Bronquio principal izquierdo
Corazón
A
Bronquiolo terminal
Rama de la vena pulmonar
Rama de la arteria pulmonar
Músculo liso
Bronquiolo respiratorio
Alvéolos
Capilar
B

FIGURA 35-1 **Estructura del sistema respiratorio. A)** Se presenta un diagrama de dicho sistema con un pulmón transparente para resaltar el flujo del aire que entra en el sistema y sale de él. **B)** El aumento del área señalada en (A) muestra la transición de las vías respiratorias de conducción a las respiratorias, con énfasis en la anatomía de los alvéolos. Los colores rojo y azul representan la sangre oxigenada y desoxigenada, respectivamente. (*Continúa.*)

quea y los bronquiolos, los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares hasta los alvéolos, donde ocurre el intercambio gaseoso (fig. 35-1). Entre la tráquea y los sacos alveolares, las vías respiratorias se dividen 23 veces. Las primeras 16 generaciones de vías forman la zona de conducción de las vías respiratorias y transportan gas al interior y al exterior. Ellas están conformadas por bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales. Las siete generaciones restantes constituyen las zonas de transición y respiratoria, en las cuales se lleva a cabo el intercambio gaseoso; tales generaciones están conformadas por bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos. Estas múltiples divisiones aumentan mucho el total de superficie transversal de las vías respiratorias, de 2.5 cm^2 en la tráquea a 11 800 cm^2 en los alvéolos (fig. 35-2). Por consiguiente, la velocidad del flujo del aire en las vías respiratorias pequeñas disminuye a valores muy bajos.

Los alvéolos están rodeados por capilares pulmonares (fig. 35-1). En la mayoría de las áreas, el aire y la sangre están separados sólo por el epitelio alveolar y el endotelio capilar; por ello se hallan a una distancia de 0.5 μm (fig. 35-3). Los seres humanos tienen 300 millones de alvéolos, y la superficie total de las paredes alveolares en contacto con los capilares de ambos pulmones es cercana a 70 m^2.

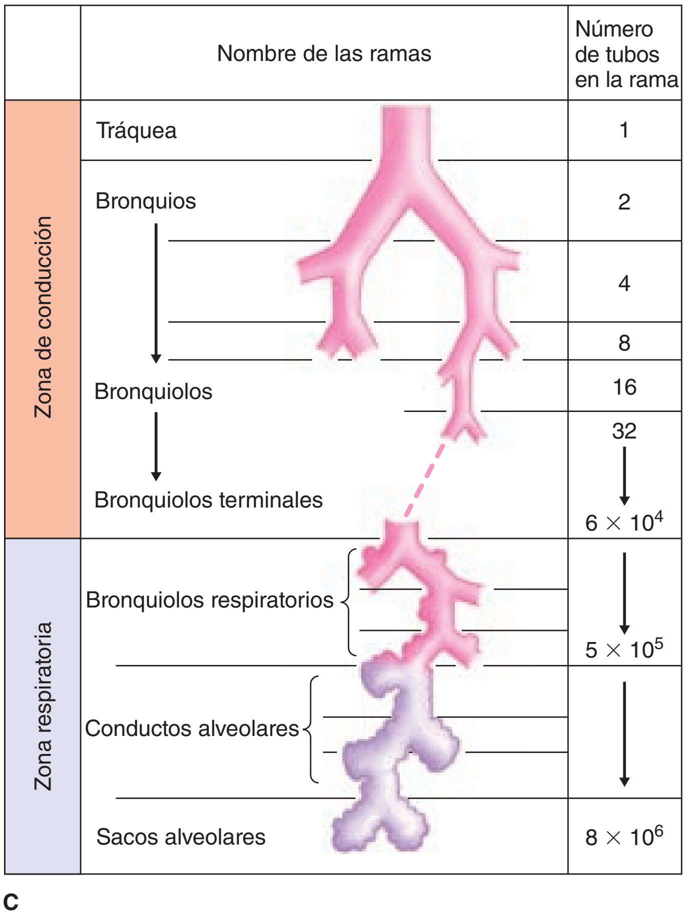


FIGURA 35-1 (*Continuación*) **C)** Se presentan los patrones de ramificación de la vía respiratoria durante la transición de las vías de conducción a las respiratorias (no se plasman todas las divisiones, los dibujos no están a escala).

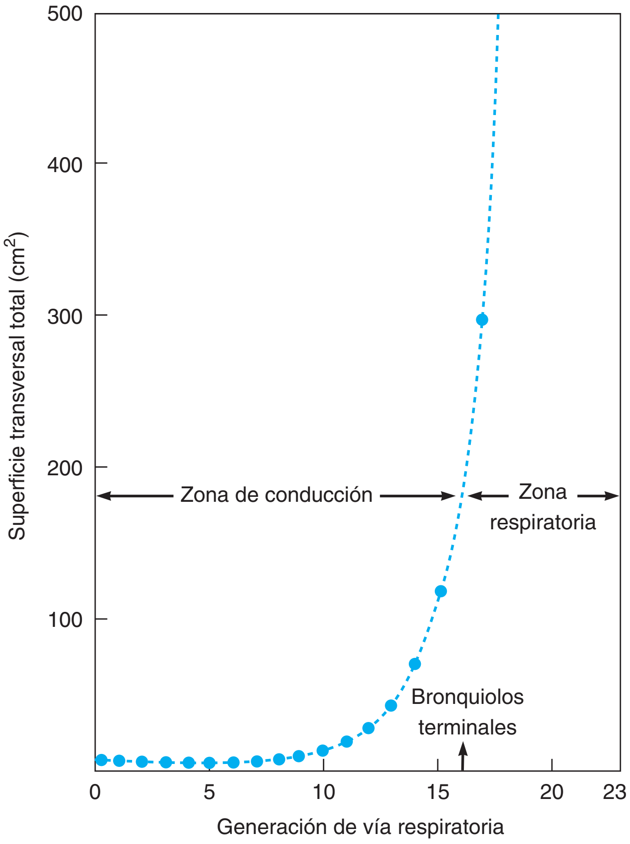


FIGURA 35-2 Superficie transversal total de las vías respiratorias en función de la generación de estas mismas. Nótese el aumento extremadamente rápido en la superficie transversal total en la zona respiratoria. Como resultado, la velocidad anterógrada del gas durante la inspiración cae a un nivel muy bajo en esta zona. (Con autorización de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4th ed. Williams & Wilkins, 1991.)

Los alvéolos están recubiertos por dos tipos de células epiteliales. Las **células tipo I** son células planas con grandes extensiones citoplásmicas y son las principales células de recubrimiento de los alvéolos, las cuales se encuentran sobre casi 95% de la superficie epitelial alveolar. Las **células tipo II (neumocitos granulares)** son más gruesas y poseen muchos cuerpos de inclusión laminares.

Una función principal de estas células es secretar factor surfactante, pero también son importantes para la reparación alveolar y en otros aspectos de la fisiología celular. Aunque estas células constituyen cerca de 5% de la superficie, constituyen casi 60% de las células epiteliales de los alvéolos. Éstos también poseen otras células especializadas, incluidos macrófagos alveolares pulmonares (PAM), linfocitos, células plasmáticas, células neuroendocrinas y mastocitos. Estos últimos portan heparina, varios lípidos, histamina y algunas proteasas que participan en las reacciones alérgicas (cap. 3).

BRONQUIOS Y SU INERVACIÓN

La tráquea y los bronquios tienen cartílago en las paredes, pero relativamente poco músculo liso; están recubiertos por un epitelio ciliado que contiene glándulas mucosas y serosas. Existen cilios hasta los bronquiolos respiratorios, pero las glándulas están ausentes desde el epitelio de los bronquiolos y los bronquiolos terminales; además, sus paredes no presentan cartílago. Sin embargo, sus paredes contienen más músculo liso, del cual la mayor cantidad en relación con el grosor de las paredes se encuentra en los bronquiolos terminales.

Las paredes de bronquios y bronquiolos se hallan inervadas por el sistema nervioso autónomo. Los receptores muscarínicos son abundantes y la descarga colinérgica genera broncoconstricción. El epitelio bronquial y el músculo liso poseen receptores adrenérgicos β_2. Muchos de éstos no se encuentran inervados. Algunos se ubican en terminaciones colinérgicas, donde inhiben la liberación de acetilcolina. Los receptores β_2 median la broncodilatación; aumentan la secreción bronquial, mientras los receptores adrenérgicos α_1 impiden la secreción. Además, hay **inervación no colinérgica, no adrenérgica** de los bronquiolos, la cual genera broncodilatación; se cuenta con evidencia indicadora de que el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) es el mediador de la dilatación.

ANATOMÍA DEL FLUJO SANGUÍNEO EN LOS PULMONES

Tanto la **circulación pulmonar** como la **circulación bronquial** contribuyen al flujo sanguíneo de los pulmones. En la circu-

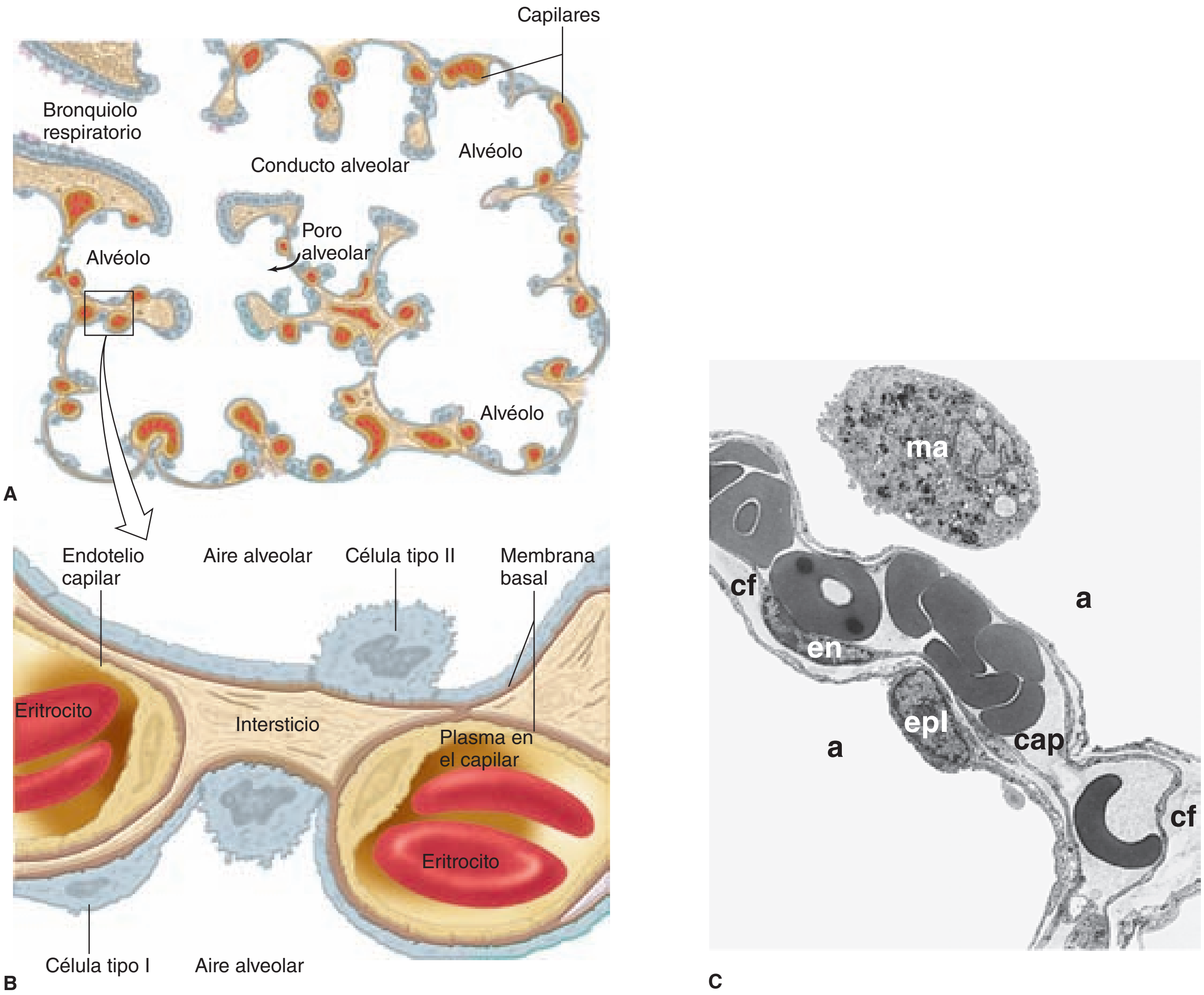


FIGURA 35-3 **Porción de un tabique interalveolar en el pulmón del adulto humano. A)** Un corte transversal de la zona respiratoria muestra la relación entre capilares y el epitelio de la vía respiratoria. Sólo cuatro de los 28 alvéolos están señalados. **B)** Aumento del área delimitada en (A) que muestra la relación esencial entre los capilares, el intersticio y el epitelio alveolar. **C)** Micrografía electrónica que muestra el área señalada en (B). El capilar pulmonar (cap) en el tabique contiene plasma con eritrocitos en aposición a las células epiteliales delgadas que recubren los alvéolos. Nótense la pared endotelial y el epitelio pulmonar en estrecha aposición, separados en algunos sitios por fibras de tejido conjuntivo (cf); en, núcleo de la célula endotelial; epl, núcleo de la célula epitelial alveolar tipo I; a, espacio alveolar; ma, macrófago alveolar. (Con autorización de (A, B) Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008, y (C) Burri PA: Development and growth of the human lung. En: *Handbook of Physiology*, Section 3, *The Respiratory System*. Fishman AP; Fisher AB [eds.]. American Physiological Society, 1985.)

lación pulmonar, casi toda la sangre del cuerpo pasa a través de la arteria pulmonar hacia el lecho capilar pulmonar, donde se oxigena y regresa a la aurícula izquierda por las venas pulmonares (fig. 35-4).

La circulación bronquial, separada y mucho más pequeña, incluye las arterias bronquiales que provienen de arterias sistémicas. Forman capilares, los cuales drenan en las venas bronquiales o forman anastomosis con los capilares o las venas pulmonares (fig. 35-5). Las venas bronquiales se descargan en la vena ácigos. La circulación bronquial nutre desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales; asimismo, riega la pleura y los ganglios linfáticos hiliares. Es necesario señalar que los vasos linfáticos son más abundantes en los pulmones en comparación con cualquier otro órgano.

MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN

Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas. En condiciones normales, no existe más que una película delgada de líquido entre los pulmones y la pared torácica (espacio intrapleural). Los pulmones se deslizan con facilidad sobre dicha pared, pero se resisten a separarse de ella de la misma forma que dos fragmentos húmedos de vidrio se deslizan uno sobre otro, pero se resisten a la separación. La presión en el "espacio" entre los pulmones y la pared torácica (presión intrapleural) es subatmosférica (fig. 35-6). Los pulmones se estiran cuando se expanden al nacer y, al final de la espiración tranquila, la tendencia de éstos

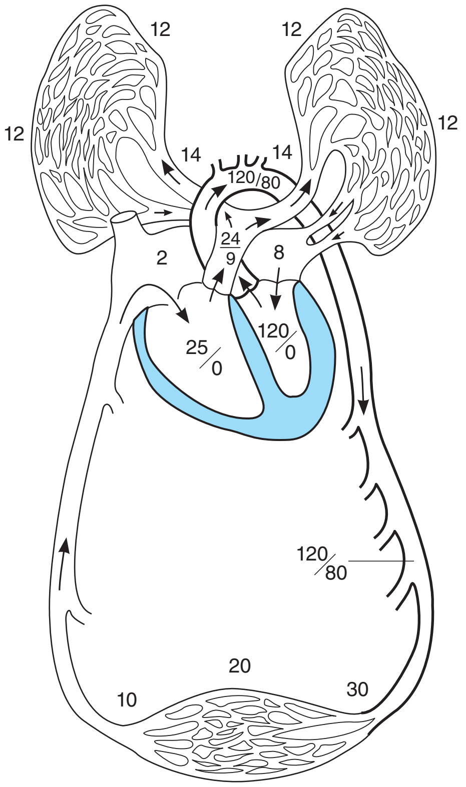


FIGURA 35-4 **Circulaciones pulmonar y sistémica.** Las áreas representativas del flujo sanguíneo están marcadas con la presión sanguínea correspondiente (mmHg). (Modificada de Comroe JH Jr.: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

a retroceder de la pared torácica se equilibra con la tendencia de esta última a retroceder en el sentido contrario. Si se abre la pared torácica, los pulmones se colapsan, y si éstos pierden su elasticidad, el tórax se expande y adquiere forma de barril.

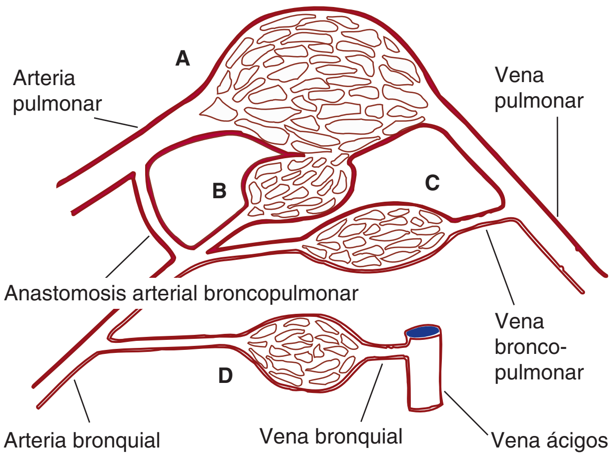


FIGURA 35-5 **Relación entre las circulaciones bronquial y pulmonar.** La arteria pulmonar riega la red capilar pulmonar. **A.** La arteria bronquial alimenta las redes capilares **B**, **C** y **D**. Las áreas de color azul representan la sangre con bajo contenido de oxígeno. (Con autorización de Murray JF: *The Normal Lung*. Saunders, 1986.)

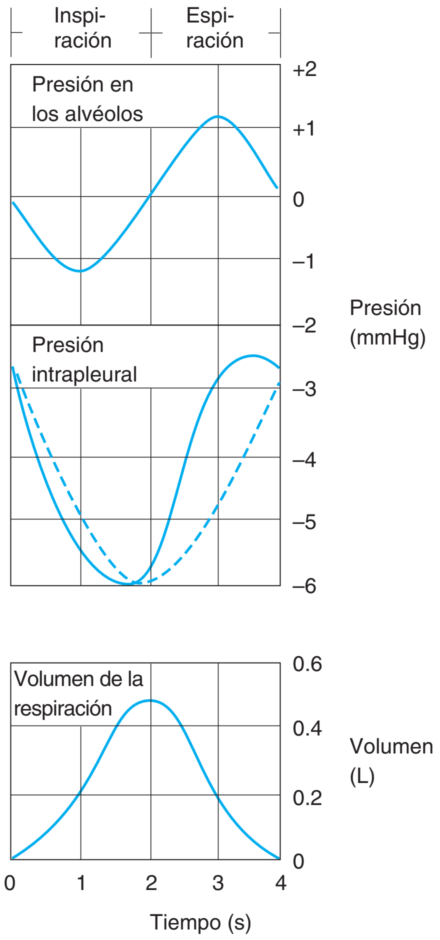


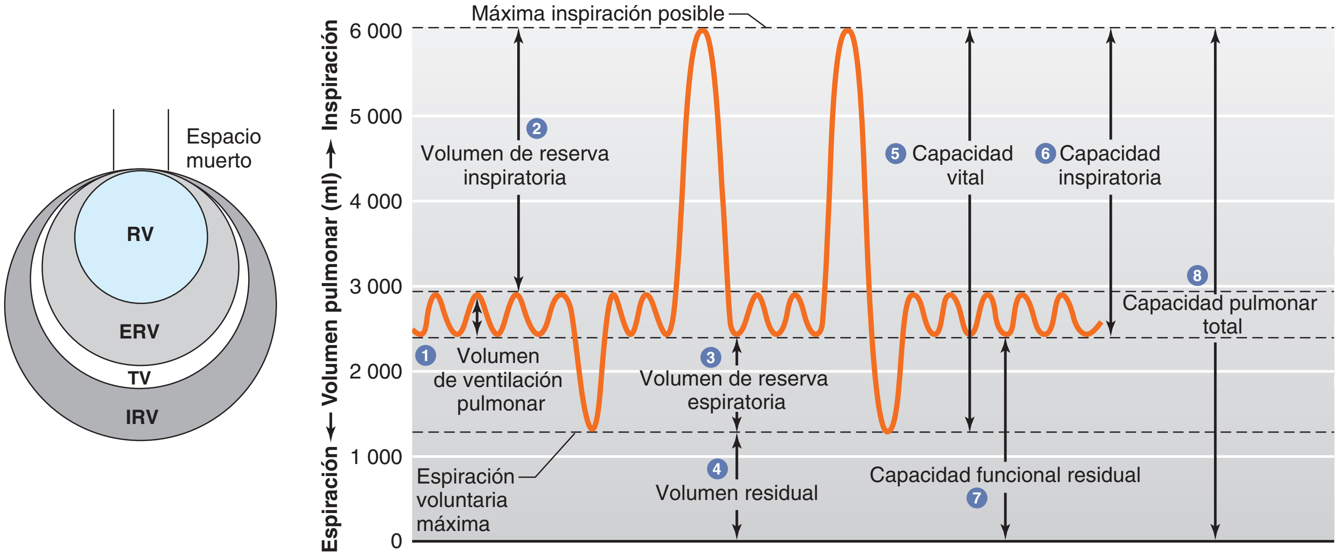
FIGURA 35-6 **Presión en los alvéolos y el espacio pleural en relación con la presión atmosférica durante la inspiración y la espiración.** La línea punteada indica cuál sería la presión intrapleural en ausencia de resistencia de la vía respiratoria y del tejido; la curva real (línea continua) está desviada a la izquierda por la resistencia. Se grafica el volumen de respiración durante la inspiración/espiración como comparación.

La inspiración es un proceso activo. La contracción de los músculos inspiratorios aumenta el volumen intratorácico. La presión intrapleural en la base de los pulmones, la cual en situaciones habituales es menor de 2.5 mmHg (en relación con la atmosférica) al principio de la inspiración, disminuye hasta cerca de –6 mmHg. Esto tira de los pulmones a una posición más expandida. La presión en la vía respiratoria se torna un poco negativa y el aire fluye hacia los pulmones. Al final de la inspiración, el retroceso pulmonar empieza a tirar de regreso al tórax a la posición espiratoria, donde las presiones de retroceso de los pulmones y el tórax se equilibran. La presión en la vía respiratoria se vuelve un poco positiva, y el aire fluye fuera de los pulmones. La espiración durante la respiración tranquila es pasiva en cuanto a que no se contraen músculos que disminuyan el volumen intratorácico. Sin embargo, existe alguna contracción de los músculos inspiratorios en la parte inicial de la espiración. Esta contracción ejerce una acción de freno a las fuerzas de retroceso y hace más lenta la espiración.

Los esfuerzos inspiratorios intensos reducen la presión intrapleural hasta valores tan bajos como menos de 30 mmHg, lo cual genera grados más altos correspondientes de inflación pulmonar. Cuando la ventilación aumenta, la magnitud de la deflación pulmonar también lo hace por la contracción activa de los músculos espiratorios que disminuyen el volumen intratorácico.

VOLÚMENES PULMONARES

La cantidad de aire que ingresa a los pulmones con cada inspiración (o la cantidad que sale con cada espiración) se llama **volumen de ventilación pulmonar** (**volumen corriente**). En un esfuerzo inspiratorio máximo, el aire inspirado adicional al volumen de ventilación pulmonar corresponde al **volumen de reserva inspiratoria**. El volumen expulsado en un esfuerzo espiratorio activo después de la espiración pasiva es el **volumen de reserva espiratoria**, y el aire que queda en los pulmones luego del esfuerzo espiratorio máximo es el **volumen residual**. En la figura 35-7, se presentan los valores normales de estos volúmenes pulmonares y los nombres aplicados a sus combinaciones. El espacio en la zona de conducción de las vías respiratorias ocupado por gas que no se intercambia con la sangre en los vasos pulmonares es el **espacio muerto respiratorio**. La **capacidad vital forzada** (**FVC**), la mayor cantidad de aire que puede expulsarse después de un esfuerzo inspiratorio máximo, a menudo se mide en clínica como un índice de la función pulmonar. Aporta información útil acerca de la fuerza de los músculos respiratorios y otros aspectos de la función pulmonar. La fracción de la capacidad vital espirada durante el primer segundo de una espiración forzada se conoce como **$\mathbf{FEV_1}$** (antes llamada capacidad vital cronometrada) (fig. 35-8). El cociente entre FEV_1 y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) es una herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad de vías respiratorias (recuadro clínico 35-1). La cantidad de aire inspirado por minuto (**ventilación pulmonar**, **volumen respiratorio por minuto**) normal es de 6 L (500 ml por respiración por 12 respiraciones por minuto). La **ventilación voluntaria máxima** (**MVV**) corresponde al volumen más grande de gas que puede desplazarse dentro y fuera de los pulmones en un minuto mediante un esfuerzo voluntario. La ventilación voluntaria máxima normal es de 125 a 170 L/min.



Volúmenes y capacidades respiratorios para un varón adulto promedio		
Medición	Valor típico	Definición
	Volúmenes respiratorios	
① Volumen de ventilación pulmonar (TV)	500 ml	Cantidad de aire inhalado o espirado en una respiración durante la respiración tranquila y relajada
② Volumen de reserva inspiratoria (IRV)	3 000 ml	Cantidad de aire en exceso a la inspiración corriente que puede inhalarse con un esfuerzo máximo
③ Volumen de reserva espiratoria (ERV)	1 200 ml	Cantidad de aire en exceso a la inspiración corriente que puede espirarse con un esfuerzo máximo
④ Volumen residual	1 200 ml	Cantidad de aire restante en los pulmones después de la espiración máxima; mantiene los alvéolos inflados entre respiraciones y mezcla el aire fresco de la siguiente inspiración
	Capacidades respiratorias	
⑤ Capacidad vital (VC)	4 700 ml	Cantidad de aire que puede espirarse con un esfuerzo máximo después de la inspiración máxima (ERV + TV + IRV); se usa para valorar la fuerza de los músculos torácicos y la función pulmonar
⑥ Capacidad inspiratoria (IC)	3 500 ml	Cantidad máxima de aire que puede inhalarse después de una espiración corriente normal (TV + IRV)
⑦ Capacidad funcional residual (FRC)	2 400 ml	Cantidad de aire restante en los pulmones después de una espiración corriente normal (RV + ERV)
⑧ Capacidad pulmonar total (TLC)	5 900 ml	Cantidad máxima de aire que pueden contener los pulmones (RV + VC)

FIGURA 35-7 **Volúmenes pulmonares y mediciones de la capacidad. Arriba a la izquierda:** una representación del espacio pulmonar dividido en volúmenes pulmonares. El espacio muerto se refiere a las áreas en las cuales no hay intercambio gaseoso; todos los demás espacios se definen en el cuadro anexo. **Arriba a la derecha:** se muestran los registros del espirómetro con indicación de los volúmenes y las capacidades pulmonares. El cuadro inferior expone las mediciones individuales y los valores de las gráficas superiores. Nótese que el volumen residual, la capacidad pulmonar total y la capacidad residual funcional no pueden medirse con un espirómetro. (Figura derecha reproducida con autorización de Widmaier EP; Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

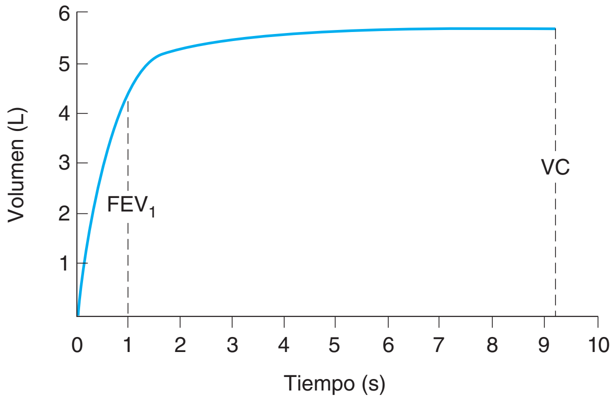


FIGURA 35-8 Volumen de gas espirado por un varón adulto normal durante una espiración forzada, se demuestra el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV$_1$) y la capacidad vital (VC) total. (Con autorización de Crapo RO: Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994;331:25. Copyright © 1994, Massachusetts Medical Society.)

MÚSCULOS RESPIRATORIOS

El movimiento del **diafragma** explica casi 75% del cambio en el volumen intratorácico durante la inspiración tranquila. Insertado alrededor de la parte inferior de la caja torácica, este músculo forma un arco sobre el hígado y se mueve hacia abajo como un pistón cuando se contrae. La distancia que se desplaza varía entre 1.5 y 7 cm con la inspiración profunda (fig. 35-9).

El diafragma tiene tres partes: la porción costal, formada por fibras musculares insertadas en las costillas alrededor de la base de la caja torácica; la porción crural, constituida por fibras unidas a los ligamentos a lo largo de las vértebras y, el tendón central, en el cual se insertan las fibras costales y crurales. El tendón central también es la parte inferior del pericardio. Las fibras crurales pasan a ambos lados del esófago y pueden comprimirlo cuando se contraen. Las regiones costal y crural están inervadas por distintas partes del nervio frénico y pueden contraerse por separado. Por ejemplo, durante el vómito y los eructos, la presión intraabdominal aumenta por la contracción de las fibras costales, pero las fibras crurales permanecen relajadas, lo cual hace posible que el material pase del estómago al esófago.

Los otros **músculos inspiratorios** importantes son los **músculos intercostales externos**, los cuales transcurren en sentido oblicuo hacia abajo y al frente de una costilla a la otra. Las costillas se mueven como si formaran una bisagra en la espalda; por ello cuando los intercostales externos se contraen, se elevan las costillas inferiores. Esto empuja al esternón hacia fuera y aumenta el diámetro anteroposterior del tórax. El diámetro transversal también se incrementa, pero en menor medida. Ya sea el diafragma o los músculos intercostales externos pueden mantener la ventilación adecuada por sí solos en reposo. La sección de la médula espinal por arriba del tercer segmento cervical es letal sin respiración artificial, no así la sección debajo del quinto segmento cervical, ya que deja intactos los nervios frénicos que inervan el diafragma; estos últimos nervios derivan de los segmentos cervicales 3-5. Por el contrario, en pacientes con parálisis bilateral del nervio frénico, pero con inervación intacta de los músculos intercostales, la respiración es un poco laboriosa, pero adecuada para conservar la vida. Los músculos escaleno y esternocleidomastoideo en el cuello son inspiratorios accesorios que ayudan a elevar la caja torácica durante la respiración laboriosa profunda.

Cuando los **músculos espiratorios** se contraen, disminuye el volumen intratorácico y se produce la espiración forzada. Los intercostales internos tienen esta acción porque pasan en sentido oblicuo hacia abajo y atrás de una costilla a otra; por esta razón, tiran de la caja torácica hacia abajo cuando se contraen. Las contracciones de los músculos de la pared abdominal anterior también ayudan a la espiración porque jalan la caja torácica hacia abajo y adentro, y aumentan la presión intraabdominal, lo cual empuja el diafragma hacia arriba.

GLOTIS

Los músculos abductores de la laringe se contraen al principio de la inspiración; esto separa las cuerdas vocales y abre la glotis. Durante la deglución y la náusea, la contracción refleja de los músculos aductores cierra la glotis e impide la aspiración de alimento, líquido o vómito hacia los pulmones. En pacientes inconscientes o anestesiados, tal vez el cierre de la glotis sea incompleto y el vómito entre en la tráquea, lo cual causa una reacción inflamatoria pulmonar (**neumonía por aspiración**).

Los músculos laríngeos están inervados por los nervios vagos. Cuando los abductores se paralizan, se escucha estridor inspiratorio. Cuando los aductores se paralizan, el alimento y el líquido ingresan a la tráquea, lo cual origina neumonía por aspiración y edema. La vagotomía cervical bilateral en animales induce el desarrollo lento de congestión y edema pulmonares letales. El edema se debe a la aspiración, al menos en parte, aunque surge cierto edema incluso si se realiza una traqueostomía antes de la vagotomía.

TONO BRONQUIAL

En general, el músculo liso de las paredes bronquiales ayuda a la respiración. Los bronquios se dilatan durante la inspiración y se constriñen en el curso de la espiración. La dilatación aparece por descarga simpática y, la constricción, por descarga parasimpática. La estimulación de los receptores sensitivos de las vías respiratorias por irritantes y sustancias, como el dióxido de azufre, produce broncoconstricción refleja, mediada por las vías colinérgicas. El aire frío también causa broncoconstricción, al igual que el ejercicio, tal vez porque el aumento de la respiración relacionado con éste, enfría las vías respiratorias. Además, los músculos bronquiales protegen los bronquios durante la tos. El tono bronquial posee un ritmo circadiano, con constricción máxima alrededor de las 6:00 a,m, y dilatación máxima cerca de las 6:00 p,m. Muchas sustancias químicas, como péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, adenosina, muchas citocinas y reguladores inflamatorios, influyen en el tono bronquial, aunque todavía no se conoce por completo su función en el control fisiológico del tono bronquial.

RECUADRO CLÍNICO 35-1

Enfermedades de las vías respiratorias que alteran el flujo de aire

Enfermedad obstructiva: asma

El asma se caracteriza por presencia episódica o crónica de sibilancias, tos y sensación de opresión en el tórax a causa de broncoconstricción. Aunque la enfermedad no se comprende del todo, existen tres alteraciones en el sistema respiratorio: **obstrucción de la vía respiratoria** que es al menos reversible, inflamación de la vía respiratoria y aumento en la respuesta de dicha vía a varios estímulos. Desde hace mucho, se reconoce un vínculo con la alergia, y los valores de IgE plasmática a menudo son altos. Las proteínas liberadas de los eosinófilos en la reacción inflamatoria pueden dañar el epitelio de la vía respiratoria y contribuir al aumento en la capacidad de respuesta. Se liberan leucotrienos de los eosinófilos y los mastocitos, y aquéllos intensifican la broncoconstricción. Muchas otras aminas, neuropéptidos, quimiocinas e interleucinas tienen efectos en el músculo liso bronquial o genera inflamación y pueden evolucionar en asma.

Como los receptores adrenérgicos β_2 median la broncodilatación, desde hace tiempo los agonistas adrenérgicos β_2 son la base del tratamiento para los episodios de asma leves a moderados. Los esteroides inhalados y sistémicos se usan incluso en casos leves a moderados para disminuir la inflamación; son muy eficaces, pero sus efectos colaterales resultan un problema. Los agentes que bloquean la síntesis de leucotrienos o a su receptor $CysLT_1$ también son útiles en algunos casos.

Enfermedad restrictiva: enfisema

El enfisema es una enfermedad pulmonar degenerativa y potencialmente letal, la cual se caracteriza por la pérdida de elasticidad pulmonar y reemplazo de los alvéolos por grandes sacos aéreos. Esta pérdida de elasticidad impide la expansión completa de los pulmones, o **restricción de la vía respiratoria**, durante la respiración. La causa más frecuente de enfisema es el tabaquismo intenso. El humo induce un aumento de los macrófagos alveolares pulmonares, los cuales liberan una sustancia que atrae a los leucocitos a los pulmones. A su vez, los leucocitos liberan proteasas que incluyen elastasa, que actúa sobre el tejido elástico pulmonar. Al mismo tiempo, se inhibe la antitripsina α_1, una proteína plasmática que en situaciones normales desactiva la elastasa y otras proteasas. La antitripsina α_1 es desactivada por radicales oxígeno, los cuales son liberados por los leucocitos. El resultado final es un desequilibrio proteasa-antiproteasa con aumento de la destrucción del tejido pulmonar. Puede haber un desequilibrio proteasa-antiproteasa similar por la deficiencia congénita de antitripsina α_1.

Mediciones del flujo aéreo en la enfermedad obstructiva y restrictiva

En un varón adulto normal, la capacidad vital forzada es cercana a 5.0 L, el volumen espiratorio forzado en 1 s es de casi 4.0 L y, por tanto, la relación FEV_1/FVC calculada es de 80%. Como es de esperar, los pacientes con enfermedades obstructivas o restrictivas tienen disminución de la capacidad vital forzada, la cual corresponde a casi 3.0 L; esta medición sola no distingue entre ambos tipos de trastornos. Sin embargo, la medición del volumen espiratorio forzado en 1 s varía mucho entre los dos tipos de padecimientos. En los trastornos obstructivos, los pacientes tienden a manifestar una pendiente constante y lenta de la capacidad vital forzada, lo cual deriva en un volumen espiratorio forzado en 1 s bajo, cercano a 1.3 L. Sin embargo, en sujetos con trastorno restrictivo, el flujo del aire tiende a ser rápido al principio y luego se nivela pronto por la pérdida de elasticidad para aproximarse a la capacidad vital forzada. El volumen espiratorio forzado en 1 s resultante es mucho mayor, cercano a 2.8 L, aunque la capacidad vital forzada es equivalente. Un cálculo rápido de FEV_1/FVC para pacientes con enfermedad obstructiva (24%) comparados con aquéllos con enfermedad restrictiva (90%) define las mediciones características para valorar estos dos padecimientos. Los trastornos obstructivos generan un descenso más marcado de la capacidad vital forzada y de FEV_1/FVC, mientras que los trastornos restrictivos originan disminución de la capacidad vital forzada sin disminución de FEV_1/FVC.

DISTENSIBILIDAD DE LOS PULMONES Y LA PARED TORÁCICA

La interacción entre el retroceso pulmonar y el de la pared torácica puede demostrarse en sujetos vivos mediante un espirómetro que tenga una válvula justo después de la boquilla. Esta última contiene un dispositivo que mide la presión. Después que el sujeto inhala una cantidad determinada, la válvula se cierra; ello bloquea la vía respiratoria. Luego, los músculos respiratorios se relajan mientras se registra la presión en la vía respiratoria. El procedimiento se repite después de inhalar o espirar de manera activa varios volúmenes. La curva de presión en la vía respiratoria obtenida de este modo, graficada en contraposición con el volumen, es la **curva de presión de relajación** del sistema respiratorio total (fig. 35-10). La presión es de cero con un volumen pulmonar que corresponda a la cantidad de gas en los pulmones al final de la espiración tranquila (**capacidad funcional residual [FRC]**; también conocida como volumen de relajación). Ésta es positiva con cantidades mayores y negativa con volúmenes menores. El cambio en el volumen pulmonar por cambio unitario en la presión de la vía respiratoria ($\Delta V/\Delta P$) es la **distensibilidad** (capacidad de estiramiento) de los pulmones y la pared torácica. Por lo general, se mide en el intervalo de presión en el cual la curva de presión de relajación es más empinada y el valor normal es cercano a 0.2 L/cmH_2O. Sin embargo, la distensibilidad depende del volumen pulmonar; una persona que sólo tiene un pulmón posee casi la mitad de ΔV, para un ΔP determinado. Asimismo, la distensibilidad es un poco mayor cuando se mide durante la deflación comparada con la medición durante la inflación. Por consiguiente, aporta más información para examinar la curva de presión-volumen completa. La curva se desplaza hacia abajo y a la derecha (disminuye la distensibilidad) con la congestión pulmonar y la fibrosis pulmonar intersticial (fig. 35-11). La fibrosis pulmonar es una enfermedad restrictiva progresiva de las vías respiratorias de causa desconocida, en la cual hay rigidez y cicatrización de los pulmones. La curva se desvía hacia arriba

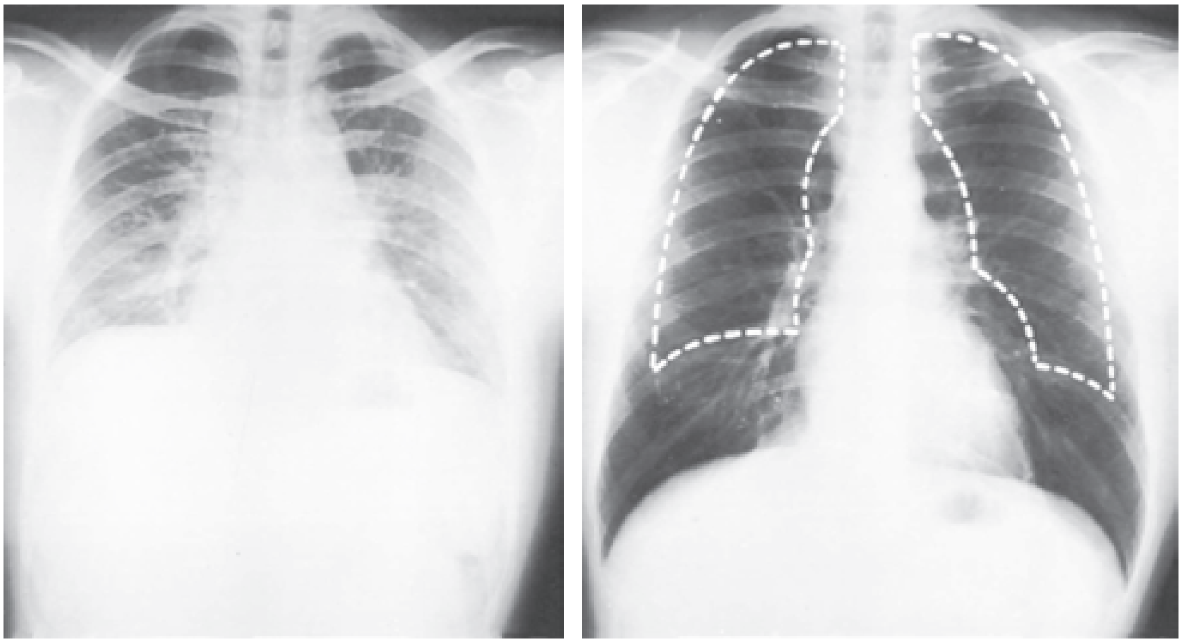


FIGURA 35-9 **Radiografía torácica en espiración completa (izquierda) y en inspiración completa (derecha).** La línea punteada en la derecha es un esbozo de los pulmones en espiración completa. Nótese la diferencia en el volumen intratorácico. (Con autorización de Comroe JH Jr.: *Physiology of respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

y a la izquierda (aumenta la distensibilidad) en el enfisema. Es indispensable señalar que la distensibilidad es una medida estática del retroceso pulmonar y torácico. La **resistencia** de los pulmones y el tórax es la diferencia de presión necesaria para una unidad de flujo aéreo; esta medición, que es dinámica y no estática, también toma en cuenta la resistencia al flujo del aire en las vías respiratorias.

TENSIÓN SUPERFICIAL ALVEOLAR

Un factor importante que afecta la distensibilidad pulmonar es la tensión superficial de la película de líquido que recubre los alvéolos. La magnitud de este componente en varios volúmenes pulmonares puede medirse si se retiran los pulmones del cuerpo de un animal de experimentación y se distienden de manera

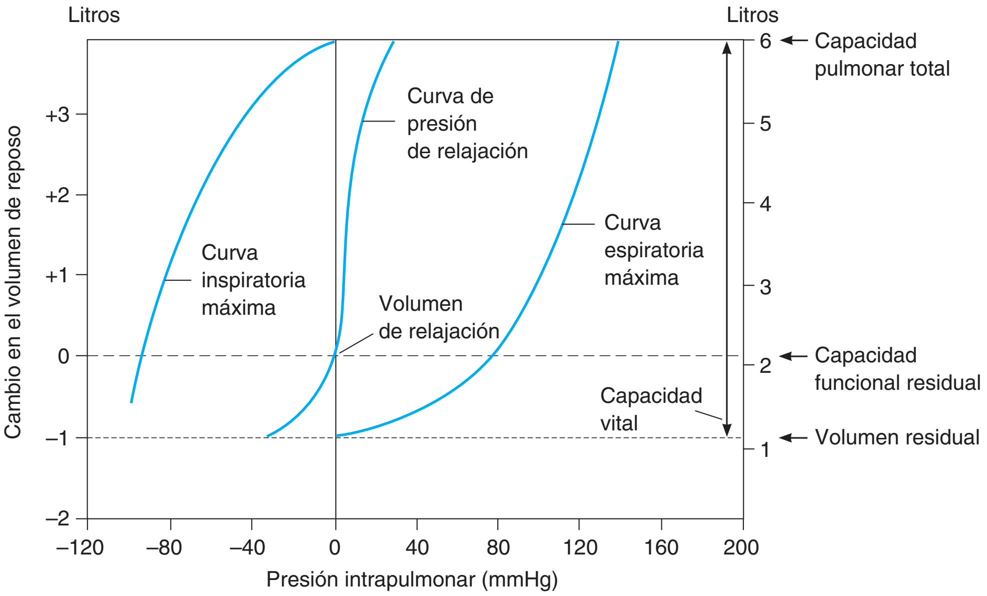


FIGURA 35-10 **Relación de la presión intrapulmonar y el volumen; curva de presión de relajación.** La curva intermedia es la curva de presión de relajación del sistema respiratorio total; o sea, la curva de presión estática de los valores obtenidos cuando los pulmones se inflan o desinflan con varias cantidades, y la presión intrapulmonar se mide con la vía respiratoria cerrada (presión de recuperación elástica). El volumen de relajación es el punto en que se equilibran la recuperación torácica y la recuperación pulmonar. La pendiente de la curva es la distensibilidad de los pulmones y la pared torácica. Las curvas inspiratoria y espiratoria máximas son las presiones de la vía respiratoria que pueden desarrollarse durante los esfuerzos inspiratorios y espiratorios máximos.

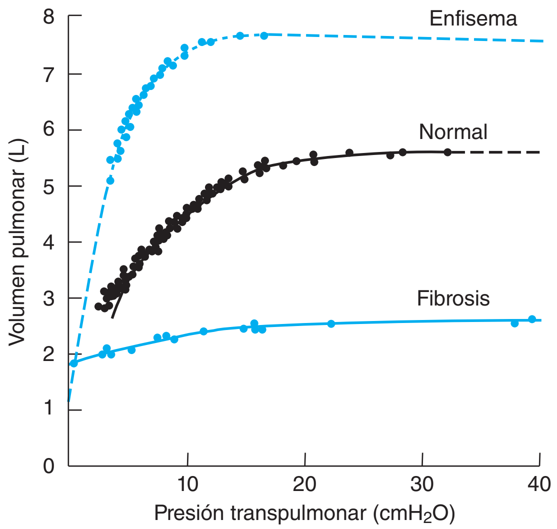


FIGURA 35-11 **Curvas de presión espiratoria estática-volumen de los pulmones en sujetos normales y en individuos con enfisema grave y fibrosis pulmonar.** (Modificada con autorización de Pride NB, Macklem PT: Lung mechanics in disease. En: *Handbook of Physiology*. Section 3, *The Respiratory System*, Vol III, part 2. Fishman AP [ed.]. American Physiological Society, 1986.)

alternada con solución salina y aire, mientras se mide la presión intrapulmonar. Como la solución salina disminuye la tensión superficial casi a cero, la curva de presión-volumen obtenida con solución salina cuantifica sólo la elasticidad del tejido (fig. 35-12), en tanto la curva obtenida con aire mide tanto la elasticidad del tejido como la tensión superficial. La diferencia entre ambas curvas, la elasticidad debida a la tensión superficial, es mucho más pequeña con volúmenes bajos que altos. La tensión superficial también es mucho menor en comparación con la tensión superficial esperada en una interfase agua-aire de las mismas dimensiones.

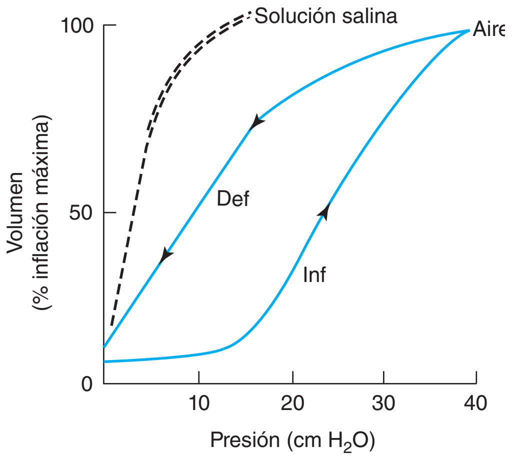


FIGURA 35-12 **Relaciones presión-volumen en los pulmones de un gato después de retirarlos del cuerpo. Solución salina:** los pulmones se inflan y desinflan con solución salina para reducir la tensión superficial, lo cual hace posible medir la elasticidad del tejido. **Aire:** los pulmones inflados (Inf) y desinflados (Def) con aire permiten medir la elasticidad del tejido y la tensión superficial. (Con autorización de Morgan TE: Pulmonary surfactant. N Engl J Med 1971;284:1185.)

CUADRO 35-2 **Composición aproximada del factor surfactante**

Componente	Composición porcentual
Dipalmitoilfosfatidilcolina	62
Fosfatidilglicerol	5
Otros fosfolípidos	10
Lípidos neutros	13
Proteínas	8
Carbohidrato	2

FACTOR SURFACTANTE

La tensión superficial baja de los alvéolos cuando éstos son pequeños se debe a la presencia de un líquido que los recubre, o **factor surfactante**, un lípido que reduce la tensión superficial. Dicho factor es una mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), otros lípidos y proteínas (cuadro 35-2). Si la tensión superficial no se mantiene baja cuando los alvéolos se reducen de tamaño durante la espiración, éstos se colapsan según indica la ley de Laplace. En las estructuras esféricas, como los alvéolos, la presión de distensión es igual a dos veces la tensión dividida entre el radio ($P = 2T/r$); si T no disminuye conforme r lo hace, la tensión rebasa la presión de distensión. El factor surfactante también ayuda a prevenir el edema pulmonar. Se calcula que si no existiera, la tensión superficial sin oposición generaría una fuerza de 20 mmHg a favor de la trasudación de líquido de la sangre a los alvéolos.

El factor surfactante se produce en las células epiteliales alveolares tipo II (fig. 35-13). Los **cuerpos laminares** típicos, organelos unidos a la membrana que contienen espirales de fosfolípido, se forman en estas células y se secretan a la luz alveolar mediante exocitosis. Los tubos de lípidos llamados **mielina tubular** se forman a partir de los cuerpos laminares expulsados y, a su vez, la mielina tubular constituye la película de fosfolípido. Después de su secreción, los fosfolípidos del factor surfactante se alinean en los alvéolos con los extremos de ácido graso hidrófobo hacia la luz alveolar; la tensión superficial preserva una proporción inversa con su concentración por unidad de superficie. Las moléculas de factor surfactante se separan más conforme los alvéolos se agrandan durante la inspiración y la tensión superficial aumenta, pero ésta disminuye si se aproximan en el curso de la espiración. Las células alveolares tipo II captan algunos de los complejos proteína-lípido del factor surfactante por endocitosis y los reciclan.

La formación de la película de fosfolípido se facilita mucho con las proteínas que tiene el factor surfactante. Este material presenta cuatro proteínas únicas: proteína surfactante (SP) A, B, C y D (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). La proteína surfactante A es una glucoproteína grande con un dominio similar al de la colágena en su estructura; posee múltiples funciones, incluida la regulación de la captación por retroalimentación del factor surfactante por las células epiteliales alveolares tipo II que lo secretan. La proteína

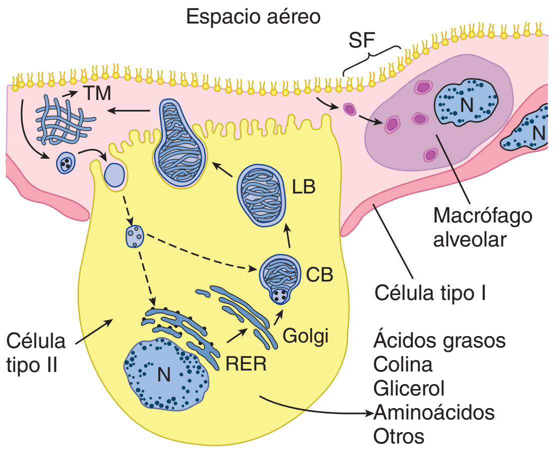


FIGURA 35-13 **Formación y metabolismo del factor surfactante.** Los cuerpos laminares (LB) se forman en las células epiteliales tipo II y se secretan por exocitosis al líquido que recubre los alvéolos. El material liberado del cuerpo laminar se convierte en mielina tubular (TM), la cual es la fuente de la película superficial (SF) de fosfolípido. El factor surfactante es captado por los macrófagos alveolares y las células epiteliales tipo II por endocitosis. N, núcleo; RER, retículo endoplásmico rugoso; CB, cuerpo compuesto. (Con autorización de Wright JR: Metabolism and turnover of lung surfactant. Am Rev Respir Dis, 1987;136:426.)

surfactante B y la C son proteínas más pequeñas que facilitan la formación de la película monomolecular de fosfolípido. Hay informes de una mutación en la proteína surfactante C relacionada con la enfermedad pulmonar intersticial familiar. Como la proteína surfactante A, la D es una glucoproteína. Se desconoce su función completa, pero ambas son miembros de la familia proteínica de la colectina, la cual participa en la inmunidad innata en las vías respiratorias de conducción y en los alvéolos. Para conocer otras funciones del factor surfactante, véase el recuadro clínico 35-2.

TRABAJO RESPIRATORIO

Éste lo realizan los músculos respiratorios para estirar los tejidos elásticos de la pared torácica y los pulmones (trabajo elástico, casi 65% del trabajo total), lo cual desplaza los tejidos carentes de elasticidad (resistencia viscosa, 7% del total) así como el aire por las vías respiratorias (resistencia de la vía respiratoria, 28% del total). Como la presión multiplicada por el volumen ($g/cm^2 \times cm^3 = g \times cm$) tiene las mismas dimensiones que el trabajo (fuerza × distancia), el trabajo respiratorio puede calcularse a partir de la curva de presión de relajación (figs. 35-10 y 35-14). El trabajo elástico total necesario para la inspiración se representa por medio del área ABCA en la figura 35-14. Nótese que la curva de presión de relajación del sistema respiratorio total difiere de la de los pulmones solos. El trabajo elástico real requerido para aumentar el volumen de los pulmones solos es el área ABDEA. La magnitud del trabajo elástico requerido para inflar el sistema respiratorio completo es menor comparada con la cantidad necesaria para inflar los pulmones solos porque parte del trabajo deriva de la energía elástica almacenada en el tórax. La energía elástica que se pierde del tórax (área AFGBA) es igual a la ganada por los pulmones (área AEDCA).

RECUADRO CLÍNICO 35-2

Factor surfactante

El factor surfactante es importante al nacer. El feto efectúa movimientos respiratorios en el útero, pero los pulmones permanecen colapsados hasta el nacimiento. Después de nacer, el lactante realiza movimientos inspiratorios fuertes y los pulmones se expanden. El surfactante impide que se colapsen de nuevo. La deficiencia de dicho factor es una causa importante de **síndrome de insuficiencia respiratoria infantil** (IRDS; también llamado **enfermedad por membrana hialina**), la enfermedad pulmonar grave que se desarrolla en los lactantes que nacen antes que el sistema de factor surfactante sea funcional. La tensión superficial en los pulmones de estos niños es alta y los alvéolos se colapsan en muchas áreas (**atelectasias**). Un factor adicional en el síndrome de insuficiencia respiratoria infantil es la retención de líquido en los pulmones. Durante la vida fetal, las células epiteliales pulmonares secretan cloro con líquido. Al nacer, estas células cambian a la absorción de iones sodio mediante conductos epiteliales de sodio (ENaC), y se absorbe líquido con el sodio. La inmadurez prolongada de dichos conductos contribuye a las alteraciones pulmonares en el síndrome de insuficiencia respiratoria infantil.

Asimismo, la atelectasia en parches se relaciona con deficiencia de factor surfactante en pacientes que fueron objeto de cirugía cardiaca, durante la cual se haya usado un oxigenador por bomba, con interrupción de la circulación pulmonar. Además, es factible que la deficiencia de factor surfactante participe en algunas de las anomalías que aparecen luego de la oclusión de un bronquio principal, de una arteria pulmonar o por inhalación prolongada de oxígeno al 100%. El tabaquismo también disminuye el factor surfactante pulmonar.

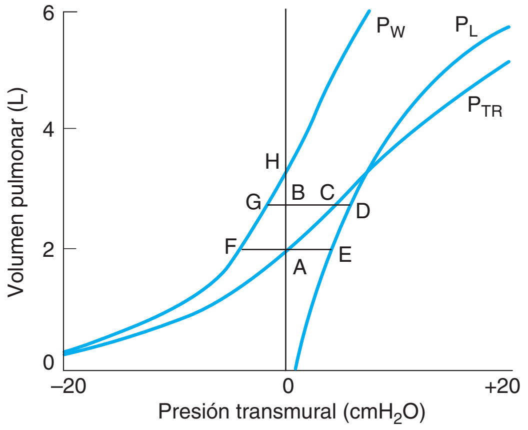


FIGURA 35-14 **Curvas de presión de relajación en el pulmón.** Las curvas de presión de relajación del sistema respiratorio total (P_{TR}), los pulmones (P_L) y el tórax (P_W) se grafican juntos con volúmenes estándar para capacidad residual funcional y volumen de ventilación pulmonar. La presión transmural corresponde a la presión intrapulmonar menos la presión intrapleural en caso de los pulmones; la presión intrapleural menos la presión exterior (barométrica) en el caso de la pared torácica, y la presión intrapulmonar menos la presión barométrica en el caso del sistema respiratorio total. Con base en estas curvas, es posible obtener el trabajo elástico total y real relacionado con la respiración (véase texto). (Modificada de Mines AH: *Respiratory Physiology*, 3rd ed. Raven Press, 1993.)

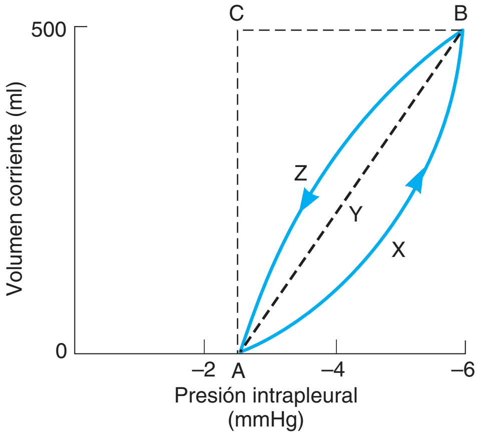


FIGURA 35-15 Relaciones entre presión y volumen en la respiración. Representación diagramática de los cambios en la presión y el volumen durante la inspiración (línea AXB) y la espiración (líneas BZA) tranquilas. La línea AYB es la línea de distensibilidad.

La resistencia por fricción al movimiento del aire es relativamente pequeña durante la respiración tranquila, pero genera cambios en la presión intrapleural, los cuales originan variaciones en el volumen pulmonar durante la inspiración y la espiración (fig. 35-6); esto produce una **curva de histéresis** en lugar de una línea recta cuando se grafica la presión contra el volumen (fig. 35-15). En este diagrama, el área AXBYA representa el trabajo efectuado para vencer la resistencia de la vía respiratoria y la viscosidad pulmonar. Si el flujo del aire se vuelve turbulento durante la respiración rápida, la energía necesaria para desplazar el aire es mayor que cuando el flujo es laminar.

Los cálculos del trabajo total de la respiración tranquila varían desde 0.3 a 0.8 kg-m/min. El valor se eleva mucho durante el ejercicio, pero el costo energético de la respiración en personas normales representa menos de 3% del gasto energético total durante el ejercicio. El trabajo respiratorio aumenta mucho en enfermedades, como enfisema, asma e insuficiencia cardiaca congestiva con disnea y ortopnea. Los músculos respiratorios tienen relaciones longitud-tensión como las de los músculos esquelético y cardiaco y, cuando se estiran mucho, se contraen con menor fuerza. Asimismo, ellos pueden fatigarse y fallar (falla de bomba), lo cual causa ventilación inadecuada.

DIFERENCIAS EN LA VENTILACIÓN Y EL FLUJO SANGUÍNEO EN DISTINTAS PARTES DEL PULMÓN

En la posición vertical, la ventilación por unidad de volumen es mayor en la base del pulmón que en el vértice. La razón es que al principio de la inspiración, la presión intrapleural es menos negativa en la base que en el vértice (fig. 35-16) y, como la diferencia en la presión intrapulmonar e intrapleural es menor que en el vértice, el pulmón se expande menos. Por el contrario, en el vértice, esta última se halla más expandida; o sea, el porcentaje de volumen pulmonar máximo es mayor. A causa de la rigidez pulmonar, el incremento en el volumen pulmonar por unidad de aumento en la presión es menor si el pulmón está más expandido al principio y, por consiguiente, la ventilación es mayor en la base. El flujo sanguíneo también es más alto en la base, comparado con el del vértice. El cambio relativo en el flujo sanguíneo desde el vértice a la base es mayor que el cambio relativo en la ventilación; por ello, la proporción ventilación/perfusión es baja en la base y alta en el vértice.

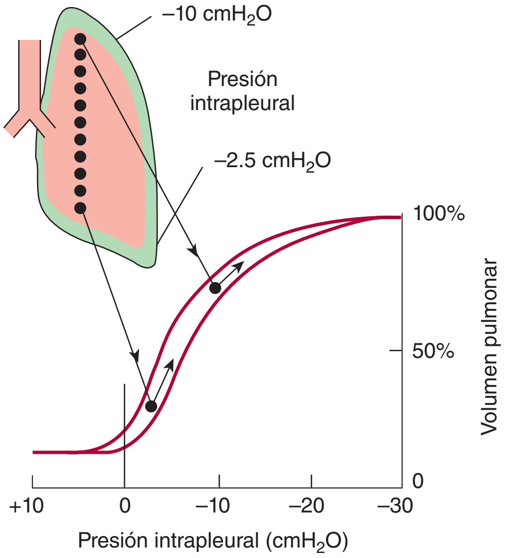


FIGURA 35-16 Presiones intrapleurales en posición vertical y su efecto en la ventilación. Nótese que como la presión intrapulmonar es la atmosférica, la presión intrapleural más negativa en el vértice mantiene el pulmón en posición más expandida al inicio de la inspiración. Los aumentos adicionales en el volumen por unidad de incremento en la presión intrapleural son más pequeños que en la base porque el pulmón expandido es más rígido. (Con autorización de West JB: *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*, 3rd ed. Blackwell, 1977.)

Las diferencias en la ventilación y la perfusión entre el vértice y la base de los pulmones casi siempre se atribuyen a la gravedad; tienden a desaparecer en posición supina y se esperaría que el peso de los pulmones hiciera que la presión intrapleural fuera menor en la base en posición vertical. Sin embargo, se encontró que las desigualdades de la ventilación y el flujo sanguíneo en los seres humanos persisten en gran medida en el ambiente sin peso del espacio. Por tanto, hay otros factores que influyen en la generación de estas diferencias.

ESPACIO MUERTO Y VENTILACIÓN DESIGUAL

Como el intercambio gaseoso en el sistema respiratorio ocurre sólo en las porciones terminales de las vías respiratorias, el gas que ocupa el resto del sistema no está disponible para el intercambio gaseoso con la sangre capilar pulmonar. En condiciones normales, el volumen (en mililitros) de este **espacio muerto anatómico** es casi igual al peso corporal en libras. Por ejemplo, en un varón que pesa 150 libras (68 kg), sólo los primeros 350 ml de los 500 ml inspirados en cada respiración en reposo se mezcla con el aire de los alvéolos. Por el contrario, con cada espiración, los primeros 150 ml espirados representan el gas que ocupaba el espacio muerto y sólo los últimos 350 ml corresponden al gas de los alvéolos. Por consiguiente, la **ventilación alveolar**; o sea, la cantidad de aire que llega a los alvéolos cada minuto es menor

CUADRO 35-3 **Efecto de las variaciones en la frecuencia y la profundidad respiratorias en la ventilación alveolar**

Frecuencia respiratoria	30/min	10/min
Volumen de ventilación pulmonar	200 ml	600 ml
Volumen por minuto	6 L	6 L
Ventilación alveolar	(200 – 150) × 30 = 1 500 ml	(600 – 150) × 10 = 4 500 ml

al volumen respiratorio por minuto. Nótese también que a causa del espacio muerto, la respiración rápida superficial produce ventilación alveolar mucho menor en comparación con la respiración lenta y profunda con el mismo volumen respiratorio por minuto (cuadro 35-3).

Es importante distinguir entre el **espacio muerto anatómico** (volumen del sistema respiratorio con excepción de los alvéolos) y el **espacio muerto total** (**fisiológico**) (volumen de gas que no se equilibra con la sangre; o sea, ventilación desperdiciada). En los individuos sanos, los dos espacios muertos son idénticos y pueden calcularse con el peso corporal. Sin embargo, en algunas enfermedades no hay intercambio entre el gas de algunos alvéolos y la sangre, además que una cantidad de alvéolos está demasiado ventilada. El volumen de gas en los alvéolos sin perfusión y cualquier volumen de aire en los alvéolos mayor del necesario para convertir la sangre en sangre arterial en los capilares pulmonares son parte del volumen gaseoso del espacio muerto (sin equilibrio gaseoso). El espacio muerto anatómico es susceptible de medirse mediante el análisis de las curvas de nitrógeno en una sola respiración (fig. 35-17). A partir de la inspiración media, el sujeto realiza la respiración más profunda posible de oxígeno puro y luego espira de manera constante mientras se mide continuamente el contenido de nitrógeno en el gas espirado. El gas espirado inicial (fase I) corresponde al que llenaba el espacio muerto y, por consiguiente, no contiene nitrógeno. Luego sigue una mezcla del gas del espacio muerto y el alveolar (fase II) y al final el gas alveolar (fase III). El volumen del espacio muerto es la cantidad del gas espirado desde la inspiración máxima a la parte media de la fase II.

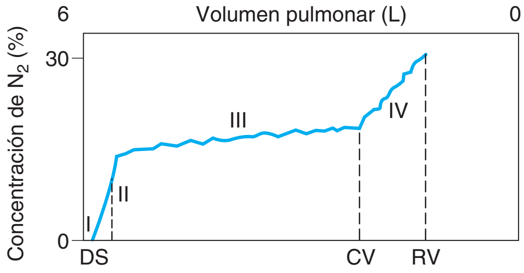


FIGURA 35-17 **Curva de respiración individual de nitrógeno (N_2).** A partir de la inspiración media, el sujeto hace una respiración profunda de oxígeno puro, luego espira de manera constante. Se muestran los cambios en la concentración de nitrógeno en el gas espirado, con las diversas fases de la curva indicadas por números romanos. Es notable que la región I es representativa del espacio muerto (DS); las fases I a III constituyen una mezcla de espacio muerto y gas alveolar; la transición de III a IV es el volumen de cierre (CV) y el final de IV es el volumen residual (RV).

La fase III de la curva de nitrógeno en una sola respiración termina con el **volumen de cierre** (**CV**) y va seguida por la fase IV, durante la cual aumenta el contenido de nitrógeno en el gas espirado. El volumen de cierre es el volumen pulmonar sobre el volumen residual en el cual las vías respiratorias de las partes inferiores de los pulmones empiezan a cerrarse por la presión transmural menor en estas regiones. El gas en las porciones superiores de los pulmones es más rico en nitrógeno comparado con el gas en las regiones inferiores, en declive, porque los alvéolos de las partes superiores se hallan más distendidos al principio de la inspiración de oxígeno y, por ende, el nitrógeno que hay en ellos se encuentra menos diluido con oxígeno. Cabe señalar que en la mayoría de las personas normales, la fase III presenta una ligera pendiente positiva, incluso antes de llegar a la fase IV. Esto indica que incluso durante la fase III, hay un aumento gradual en la proporción de gas espirado, la cual proviene de las porciones superiores de los pulmones, relativamente ricas en nitrógeno.

El espacio muerto total puede calcularse a partir de la P_{CO_2} del aire espirado, la P_{CO_2} de sangre arterial y el volumen de ventilación pulmonar. El volumen de ventilación pulmonar (V_T) multiplicado por la P_{CO_2} del gas espirado (P_{ECO_2}) es igual a la P_{CO_2} arterial (P_{aCO_2}) multiplicada por la diferencia entre el volumen de ventilación pulmonar y el espacio muerto (V_D) más la P_{CO_2} del aire inspirado (P_{ICO_2}) multiplicada por el volumen del espacio muerto (**ecuación de Bohr**):

$$P_{ECO_2} \times V_T = P_{aCO_2} \times (V_T - V_D) + P_{ICO_2} \times V_D$$

El término $P_{ICO_2} \times V_D$ es tan pequeño que puede ignorarse y la ecuación se resuelve para el volumen del espacio muerto. Si por ejemplo,

$$P_{ECO_2} = 28 \text{ mmHg}$$

$$P_{aCO_2} = 40 \text{ mmHg}$$

$$V_T = 500 \text{ ml, entonces}$$

$$V_D = 150 \text{ ml}$$

La ecuación también puede usarse para medir el espacio muerto anatómico si se sustituye la P_{aCO_2} por la P_{CO_2} alveolar (P_{ACO_2}), que es la P_{CO_2} de los últimos 10 ml de gas espirado. La P_{CO_2} es un promedio del gas de distintos alvéolos en proporción con su ventilación, sin importar si tienen perfusión. Esto contrasta con la P_{aCO_2}, que es el gas equilibrado sólo en los alvéolos con perfusión y, por consiguiente, en personas con alvéolos sin perfusión es mayor que la presión parcial de dióxido de carbono.

INTERCAMBIO GASEOSO EN LOS PULMONES

MUESTREO DE AIRE ALVEOLAR

En teoría, todo salvo los primeros 150 ml espirados de un varón sano que pesa 150 libras (68 kg) (o sea, el espacio muerto) de cada espiración es el gas que se encontraba en los alvéolos (**aire alveolar**), pero siempre ocurre cierta mezcla en la interfase entre el gas del espacio muerto y el aire alveolar (fig. 35-17). Por tanto, un porcentaje ulterior del gas espirado es la porción que se toma para el análisis. Con los aparatos modernos, los cuales

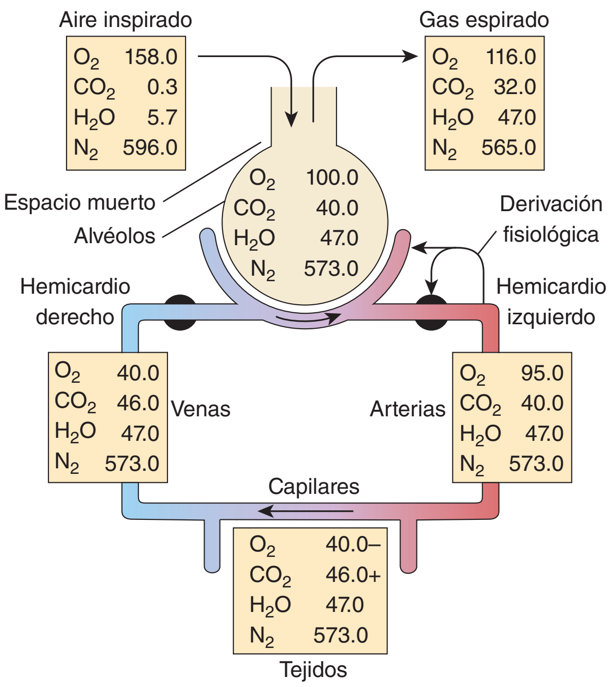


FIGURA 35-18 **Presiones parciales de los gases (mmHg) en varias partes del aparato respiratorio y en el sistema circulatorio.**

poseen una válvula automática adecuada, es posible recolectar los últimos 10 ml espirados durante la respiración tranquila. En la figura 35-18, se compara la composición del gas alveolar con la del aire inspirado y espirado.

La P_{AO_2} también puede calcularse a partir de la **ecuación de gas alveolar**:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2}\left(F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R}\right)$$

donde F_{IO_2} es la fracción de moléculas de oxígeno en el gas seco, P_{IO_2} es la P_{O_2} inspirada y R es el índice de intercambio respiratorio; o sea, el flujo de moléculas de dióxido de carbono a través de la membrana alveolar por minuto dividido por el flujo de moléculas de oxígeno a través de la membrana por minuto.

COMPOSICIÓN DEL AIRE ALVEOLAR

El oxígeno difunde de manera continua desde el gas en los alvéolos hacia la sangre; asimismo, el dióxido de carbono difunde de modo constante desde la sangre a los alvéolos. En el estado estable, el aire inspirado se mezcla con el gas alveolar, con lo cual se repone el oxígeno que entró en la sangre y se diluye el dióxido de carbono que ingresó a los alvéolos. Parte de esta mezcla se espira. El contenido de oxígeno del gas alveolar cae y su contenido de dióxido de carbono se eleva hasta la siguiente inspiración. Como el volumen del gas en los alvéolos es cercano a 2 L al final de la espiración (capacidad funcional residual), cada incremento de 350 ml en el aire inspirado y espirado tiene un efecto relativamente pequeño en la P_{O_2} y la P_{CO_2}. De hecho, la composición del gas alveolar se mantiene bastante constante, no sólo en reposo sino también en diversas situaciones más.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LA MEMBRANA ALVEOLOCAPILAR

Los gases difunden de los alvéolos a la sangre en los capilares pulmonares o viceversa a través de la delgada membrana alveolocapilar formada por el epitelio pulmonar, el endotelio capilar y sus membranas basales fusionadas (fig. 35-3). El que las sustancias que pasan de los alvéolos a la sangre capilar alcancen un equilibrio en los 0.75 s que tarda la sangre en atravesar los capilares pulmonares en reposo, depende de su reacción con sustancias en la sangre. Por ejemplo, el gas anestésico óxido nitroso (N_2O) no reacciona y alcanza el equilibrio en cerca de 0.1 s (fig. 35-19). En esta situación, la cantidad de óxido nitroso captada no se limita por la difusión, sino por la cantidad de sangre que fluye por los capilares pulmonares; o sea, aquélla está **limitada por el flujo**. Por otro lado, el monóxido de carbono (CO) se une con la hemoglobina de los eritrocitos a una velocidad tan alta que la presión parcial de dicho gas en los capilares se conserva muy baja y no se llega al equilibrio en los 0.75 s que permanece la sangre en los capilares pulmonares. Por tanto, la transferencia de monóxido de carbono no está mermada por la perfusión en reposo, sino que se encuentra **limitada por la difusión**. El oxígeno tiene un comportamiento intermedio entre el óxido nitroso y el monóxido de carbono; la hemoglobina capta el oxígeno, pero con mucho menor avidez que el monóxido de carbono, y consigue el equilibrio con la sangre capilar en cerca de 0.3 s. Por ende, su captación está **limitada por la perfusión**.

La **capacidad de difusión** de los pulmones para un gas determinado es directamente proporcional a la superficie de la membrana alveolocapilar e inversamente proporcional a su grosor. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{LCO}) se mide como un índice de la capacidad de difusión porque la captación de este gas está limitada por la difusión. La D_{LCO} es proporcional a la cantidad de monóxido de carbono que ingresa a la sangre (V_{CO}) dividida por la presión parcial de este gas en

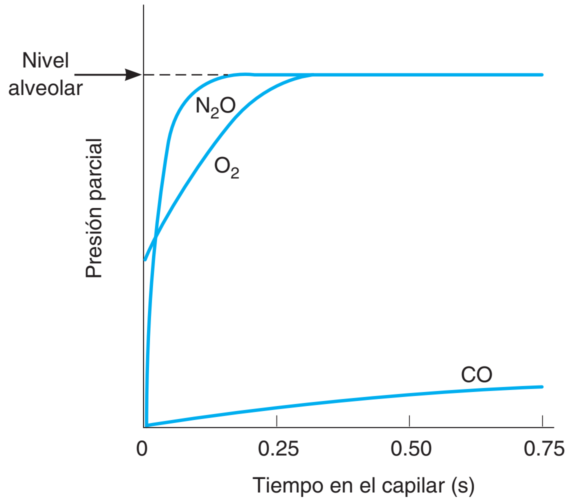


FIGURA 35-19 **Captación de varias sustancias durante los 0.75 s que tarda el tránsito por un capilar pulmonar.** El óxido nitroso (N_2O) no está unido en la sangre, por lo cual su presión parcial en sangre se eleva con rapidez hasta su presión parcial en los alvéolos. Por el contrario, los eritrocitos captan el monóxido de carbono (CO) con avidez, por lo que su presión parcial alcanza sólo una fracción de su presión parcial en los alvéolos. El oxígeno es intermedio entre ambos.

los alvéolos menos la presión parcial del mismo en la sangre que entra en los capilares pulmonares. Salvo por los fumadores habituales, este último término es cercano a cero, por lo cual puede ignorarse y la ecuación es:

$$\text{D}_{\text{LCO}} = \frac{\dot{\text{V}}_{\text{CO}}}{\text{P}_{\text{ACO}}}$$

El valor normal de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en reposo es de 25 ml/min/mmHg. Ésta aumenta hasta el triple durante el ejercicio por la dilatación capilar y un incremento en el número de capilares activos.

La Po_2 normal del aire alveolar es 100 mmHg (fig. 35-18) y la Po_2 de la sangre que ingresa a los capilares pulmonares es de 40 mmHg. La capacidad de difusión para el oxígeno, como la del monóxido de carbono en reposo, es cercana a 25 ml/min/mmHg y la Po_2 sanguínea se eleva a 97 mmHg, un valor apenas mayor que la Po_2 alveolar. Esta cifra disminuye a 95 mmHg en la aorta por la derivación fisiológica. La capacidad de difusión del oxígeno (D_{LO_2}) aumenta a 65 ml/min/mmHg o más durante el ejercicio y se reduce en enfermedades, como sarcoidosis e intoxicación por berilio (beriliosis) que producen fibrosis de las paredes alveolares.

La Pco_2 de la sangre venosa es de 46 mmHg, mientras la del aire alveolar corresponde a 40 mmHg, y el dióxido de carbono difunde desde la sangre a los alvéolos a favor de este gradiente. La Pco_2 de la sangre que sale de los pulmones es de 40 mmHg. El dióxido de carbono pasa por todas las membranas biológicas con facilidad y la capacidad de difusión pulmonar para este gas es mucho mayor que la capacidad para el oxígeno. Por esta razón, la retención de dióxido de carbono rara vez constituye un problema en pacientes con fibrosis alveolar, incluso con disminución grave en la capacidad para la difusión de oxígeno.

CIRCULACIÓN PULMONAR

VASOS SANGUÍNEOS PULMONARES

El lecho vascular pulmonar se parece al sistémico, excepto que las paredes de la arteria pulmonar y sus ramas grandes tienen 30% del grosor de la pared aórtica, y que los vasos arteriales pequeños, a diferencia de las arteriolas sistémicas, son tubos endoteliales con relativamente poco músculo en sus paredes. Las paredes de los vasos poscapilares también presentan algo de músculo liso. Los capilares pulmonares son grandes y poseen múltiples anastomosis, por lo cual cada alvéolo está asentado en una canasta capilar.

PRESIÓN, VOLUMEN Y FLUJO

Con dos excepciones cuantitativamente menores, la sangre que expulsa el ventrículo izquierdo regresa a la aurícula derecha y la expulsa el ventrículo derecho, lo cual hace que la vasculatura pulmonar sea única porque recibe un flujo sanguíneo casi igual al de todos los demás órganos del cuerpo. Una de las excepciones corresponde a una parte del flujo sanguíneo bronquial. Como se muestra en la figura 35-5, existen anastomosis entre los capilares bronquiales, así como entre los capilares y las venas pulmonares; aunque parte de la sangre bronquial ingresa a las venas bronquiales, otra parte entra en capilares y venas pulmonares; esto evita el paso por el ventrículo derecho. La otra excepción es la sangre que fluye de las arterias coronarias a las cavidades izquierdas del corazón. A causa de la pequeña **derivación fisiológica** creada por estas dos excepciones, la sangre de las arterias sistémicas tiene una Po_2 unos 2 mmHg menor comparada con la de la sangre que se equilibró con el aire alveolar; además, la saturación de hemoglobina es 0.5% menor.

En la figura 35-4, se muestra la presión de las diversas partes de la porción pulmonar de la circulación de los pulmones. El gradiente de presión en el sistema pulmonar es cercano a 7 mmHg, comparado con el gradiente de casi 90 mmHg en la circulación sistémica. La presión capilar pulmonar es de 10 mmHg, mientras la presión oncótica es de 25 mmHg; por ello, un gradiente de presión de unos 15 mmHg dirigido al interior mantiene los alvéolos libres de todo líquido, salvo una delgada película. Cuando la presión capilar pulmonar es mayor de 25 mmHg, como ocurriría por ejemplo en la “insuficiencia retrógrada” del ventrículo izquierdo, se producen congestión y edema pulmonar.

El volumen de sangre en los vasos pulmonares en cualquier momento determinado es cercano a 1 L, del cual menos de 100 ml se encuentran en los capilares. La velocidad promedio de la sangre en la raíz de la arteria pulmonar es la misma que en la aorta (unos 40 cm/s). Aquélla disminuye con rapidez, luego se eleva un poco de nuevo en las venas pulmonares más grandes. Un eritrocito tarda 0.75 s para atravesar los capilares pulmonares en reposo y 0.3 s o menos durante el ejercicio.

EFECTO DE LA GRAVEDAD

La gravedad tiene un efecto relativamente marcado en la circulación pulmonar. En posición vertical, las porciones superiores de los pulmones están por arriba del nivel del corazón y las bases se hallan al nivel o por debajo de éste. Por consiguiente, en la parte superior de los pulmones el flujo sanguíneo es menor, los alvéolos son más grandes y la ventilación es más reducida que en la base (fig. 35-20). La presión en los capilares de la parte superior de los pulmones es cercana a la presión atmosférica en los alvéolos. En situaciones normales, la presión arterial pulmonar es apenas suficiente para mantener la perfusión, pero si se reduce o la presión alveolar aumenta, algunos de los capilares se colapsan. En estas circunstancias, no hay intercambio gaseoso en los alvéolos afectados y se convierten en parte del espacio muerto fisiológico.

En las porciones intermedias de los pulmones, la presión arterial pulmonar y la presión capilar rebasan la presión alveolar, pero la presión de las vénulas pulmonares podría ser menor que la presión alveolar durante la espiración normal, por lo cual aquéllas se colapsan. En estas circunstancias, el flujo sanguíneo depende de la diferencia de presión entre la arteria pulmonar y los alvéolos, y no de la diferencia entre arteria pulmonar y vena pulmonar. Más allá de la constricción, la sangre “cae” en las venas pulmonares, las cuales son elásticas y captan cualquier cantidad de sangre que la constricción permite llegar. A esto se le llama **efecto en cascada**. Es obvio que la compresión de los vasos generada por la presión alveolar disminuye y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta conforme la presión arterial se incrementa hacia la base de los pulmones.

En las porciones inferiores de estos últimos, la presión alveolar es menor que la presión en todas las partes de la circu-

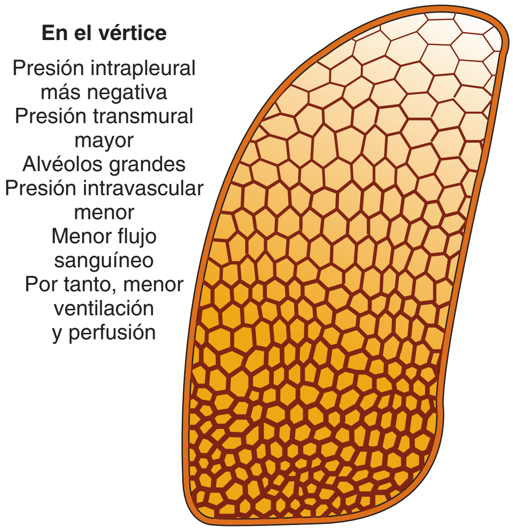

En el vértice
Presión intrapleural más negativa
Presión transmural mayor
Alvéolos grandes
Presión intravascular menor
Menor flujo sanguíneo
Por tanto, menor ventilación y perfusión

FIGURA 35-20 **Diagrama de las diferencias normales en la ventilación y la perfusión del pulmón en la posición vertical.** Las áreas delineadas representan los cambios en el tamaño alveolar (no es el tamaño real). Se señalan las diferencias características de los alvéolos en el vértice del pulmón. (Modificada de Levitsky, MG: *Pulmonary Physiology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2003.)

lación pulmonar, y el flujo sanguíneo depende de la diferencia arteriovenosa en la presión. En el recuadro clínico 35-3, se presentan ejemplos de las enfermedades que afectan la circulación pulmonar.

ÍNDICES DE VENTILACIÓN:PERFUSIÓN

La proporción entre la ventilación pulmonar y el flujo sanguíneo pulmonar para el pulmón completo en reposo, se aproxima a 0.8 (4.2 L/min de ventilación dividida por 5.5 L/min de flujo sanguíneo). Sin embargo, hay diferencias relativamente marcadas en este **índice de ventilación:perfusión** en varias partes del pulmón normal como resultado del efecto de la gravedad, y en la enfermedad es frecuente que haya cambios locales en el índice de ventilación:perfusión. Si la ventilación en un alvéolo disminuye con respecto a su perfusión, la Po_2 del mismo cae porque recibe menos oxígeno y la Pco_2 se eleva porque espira menos dióxido de carbono. Por el contrario, si la perfusión se reduce con respecto a la ventilación, la Pco_2 se desploma porque llega menos dióxido de carbono y la Po_2 se eleva a causa de la entrada disminuida de oxígeno en la sangre. Estos efectos se resumen en la figura 35-21.

Como se explicó antes, la ventilación y la perfusión en posición vertical disminuyen de modo lineal desde las bases a los vértices pulmonares. Sin embargo, los índices de ventilación:perfusión son altos en las porciones altas de los pulmones. Cuando es diseminada, la discrepancia entre ventilación y perfusión en los pulmones puede causar retención de dióxido de carbono y descenso de la Po_2 arterial sistémica.

RESERVORIO PULMONAR

Por su distensibilidad, las venas pulmonares constituyen un reservorio sanguíneo importante. Cuando una persona normal se acuesta, el volumen sanguíneo pulmonar aumenta hasta 400 ml; si ésta se pone de pie, dicha sangre se descarga a la circulación general. Este cambio es la causa del descenso en la capacidad vital en la posición supina y explica la ortopnea en la insuficiencia cardiaca.

RECUADRO CLÍNICO 35-3

Enfermedades que afectan la circulación pulmonar

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar primaria puede surgir a cualquier edad. Como la hipertensión arterial sistémica, es un síndrome con múltiples causas. Sin embargo, éstas son distintas de las que generan hipertensión sistémica e incluyen hipoxia; inhalación de cocaína; tratamiento con dexfenfluramina y fármacos relacionados supresores del apetito que aumentan la serotonina extracelular, y lupus eritematoso sistémico. Algunos casos son familiares y parecen relacionarse con mutaciones que aumentan la sensibilidad de los vasos pulmonares a los factores de crecimiento o que causan deformaciones en el sistema vascular pulmonar.

Todos estos trastornos incrementan la resistencia vascular pulmonar. Si no se inicia el tratamiento apropiado, al final el incremento de la poscarga ventricular derecha conduce a la insuficiencia cardiaca derecha y la muerte. Es eficaz el tratamiento con vasodilatadores, como prostaciclina y análogos de la prostaciclina. Hasta hace poco, éstos debían proporcionarse por medio de infusión intravenosa continua, pero ya existen preparaciones en aerosol que parecen ser útiles.

Embolia pulmonar

Una de las funciones pulmonares es filtrar los pequeños coágulos, lo cual ocurre sin síntoma alguno. Cuando un émbolo bloquea ramas más grandes de la arteria pulmonar, se produce un aumento de la presión arterial pulmonar, con respiración rápida y superficial (**taquipnea**). El incremento de la presión arterial pulmonar puede ser resultado de la vasoconstricción refleja por las fibras nerviosas simpáticas, pero parece que no hay vasoconstricción refleja cuando se bloquean las ramas grandes de la arteria pulmonar. La taquipnea es una respuesta refleja a la activación de los receptores pulmonares inervados por el vago cercanos a las paredes vasculares. En apariencia, éstos se activan en el sitio de la embolia.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

Aún no se establece si las venas pulmonares y las arterias pulmonares se regulan por separado, aunque la constricción de las venas aumenta la presión capilar pulmonar y la constricción de las arterias pulmonares eleva la carga al lado derecho del corazón.

El flujo sanguíneo pulmonar se modifica por factores activos y pasivos. Los vasos pulmonares tienen una inervación autonómi-

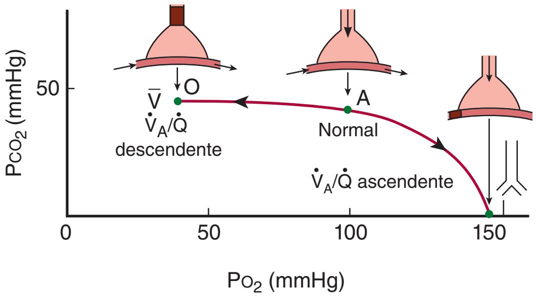


FIGURA 35-21 Efectos de la disminución o el aumento en el índice ventilación/perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) en las presiones parciales de dióxido de carbono (Pco$_2$) y de oxígeno (Po$_2$) en un alvéolo. Los dibujos sobre la curva representan un alvéolo y un capilar pulmonar; las áreas en color rojo oscuro indican los sitios de bloqueo. Con la obstrucción completa del alvéolo, la Pco$_2$ y la Po$_2$ se aproximan a los valores de la sangre venosa mixta ($\bar{V}$). Con el bloqueo completo de la perfusión, la Pco$_2$ y la Po$_2$ se aproximan a los valores del aire inspirado. (Con autorización de West JB: *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*, 3rd ed. Blackwell, 1977.)

ca extensa, y la estimulación de los ganglios simpáticos cervicales reduce el flujo sanguíneo pulmonar hasta 30%. Los vasos también reaccionan a los agentes humorales circulantes. En el cuadro 35-4, se resumen varios de los receptores implicados y su efecto en el músculo liso pulmonar. Muchas de las respuestas dilatadoras dependen del endotelio y se supone que éstas operan mediante la liberación de óxido nítrico (NO).

Los factores pasivos, como el gasto cardiaco y las fuerzas gravitacionales, también tienen efectos importantes en el flujo sanguíneo pulmonar. Los ajustes locales de perfusión a ventilación dependen de los efectos locales del oxígeno (o la falta del mismo). Con el ejercicio, el gasto cardiaco se incrementa y la presión arterial pulmonar se eleva de manera proporcional, con poca o ninguna vasodilatación. Más eritrocitos pasan por los pulmones sin reducción alguna en la saturación de oxígeno de la hemoglobina que contienen; por consiguiente, la cantidad total de oxígeno aportada a la circulación general aumenta. Los capilares se dilatan y se "reclutan" capilares que antes tenían poca perfusión para que transporten sangre. El efecto neto es un aumento marcado en el flujo sanguíneo pulmonar con pocas alteraciones, si acaso las hay, en las señales autonómicas a los vasos pulmonares.

Cuando se obstruye un bronquio o un bronquiolo, aparece hipoxia en los alvéolos hipoventilados distales a la obstrucción. Parece que la deficiencia de oxígeno actúa de manera directa sobre el músculo liso vascular en el área para generar constricción, lo cual desvía la sangre lejos del área hipóxica. La acumulación de dióxido de carbono causa decremento del pH en la región, y el descenso del pH también origina vasoconstricción pulmonar, a diferencia de la vasodilatación que causa en otros tejidos. Por el contrario, la reducción del flujo sanguíneo en una región pulmonar disminuye la Pco$_2$ del área y esto induce constricción de los bronquios que llegan a ella, lo cual desvía la ventilación lejos de la zona con hipoperfusión. Asimismo, la hipoxia sistémica genera constricción de las arteriolas pulmonares, con aumento subsiguiente de la presión arterial pulmonar.

CUADRO 35-4 Receptores que afectan el músculo liso en las arterias y las venas pulmonares

Receptor	Subtipo	Respuesta	Dependencia de endotelio
Autónomo			
Adrenérgico	α_1	Contracción	No
	α_2	Relajación	Sí
	β_2	Relajación	Sí
Muscarínico	M_3	Relajación	Sí
Purinérgico	P_{2x}	Contracción	No
	P_{2y}	Relajación	Sí
Taquicinina	NK_1	Relajación	Sí
	NK_2	Contracción	No
VIP	?	Relajación	?
CGRP	?	Relajación	No
Humorales			
Adenosina	A_1	Contracción	No
	A_2	Relajación	No
Angiotensina II	AT_1	Contracción	No
ANP	ANP_A	Relajación	No
	ANP_B	Relajación	No
Bradicinina	B_1?	Relajación	Sí
	B_2	Relajación	Sí
Endotelina	ET_A	Contracción	No
	ET_B	Relajación	Sí
Histamina	H_1	Relajación	Sí
	H_2	Relajación	No
5-HT	5-HT_1	Contracción	No
	5-HT_{1C}	Relajación	Sí
Tromboxano	TP	Contracción	No
Vasopresina	V_1	Relajación	Sí

VIP, péptido intestinal vasoactivo; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; ANP, péptido natriurético auricular; 5-HT, 5-hidroxitriptamina. Modificado con autorización a partir de Barnes PJ, Lin SF: Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacol Rev 1995;47:88.

OTRAS FUNCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

MECANISMOS PULMONARES DE DEFENSA

Las vías respiratorias que van desde el exterior hasta los alvéolos hacen más que sólo servir como conductos de gas. Humectan y enfrían o entibian el aire inspirado para que incluso el aire muy frío o muy caliente esté a la temperatura corporal o cerca de ella para cuando llega a los alvéolos. Las células epiteliales de las vías respiratorias pueden secretar diversas moléculas que ayudan a la defensa pulmonar. Las células epiteliales de las vías respiratorias secretan inmunoglobulinas (IgA), colectinas (incluidos los surfactantes A y D), defensinas y otros péptidos y proteasas, así como especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Estas secreciones actúan de manera directa como antimicrobianos para ayudar a mantener la vía respiratoria libre de infección. Las células epiteliales de la vía respiratoria también secretan varias quimiocinas y citocinas que atraen células inmunitarias y de otro tipo al sitio de las infecciones.

Hay varios mecanismos para prevenir que las materias extrañas lleguen a los alvéolos. Los pelos de las cavidades nasales detienen muchas partículas con diámetro mayor de 10 μm. La mayoría de las partículas restantes de este tamaño se asienta en las mucosas de nariz y faringe; a causa de su impulso, no siguen la corriente de aire cuando se desvía hacia abajo a los pulmones y se impactan con las **amígdalas** y las **adenoides** (grandes acumulaciones de tejido linfoide con actividad inmunitaria en la parte posterior de la faringe). Las partículas de 2 a 10 μm de diámetro casi siempre caen en las paredes de los bronquios cuando el flujo del aire se torna más lento en las vías más pequeñas. Ahí pueden iniciar la constricción bronquial refleja y la tos. Otra posibilidad es que se expulsen de los pulmones por medio del "transporte mucociliar". El epitelio de las vías respiratorias desde el tercio anterior de la nariz hasta el principio de los bronquiolos respiratorios es ciliado. Los cilios están bañados con un líquido periciliar que casi siempre bate a frecuencias de 10 a 15 Hz. En la superficie de la capa periciliar y los cilios batientes existe una capa mucosa, una mezcla compleja de proteínas y polisacáridos secretados en células especializadas, glándulas o ambas, en las vías respiratorias de conducción. Esta combinación permite atrapar partículas extrañas (en el moco) y transportarlas fuera de la vía respiratoria (impulsadas por los movimientos ciliares). El mecanismo ciliar es capaz de mover partículas desde los pulmones a una velocidad de al menos 16 mm/min. Cuando la motilidad ciliar es anómala, como ocurre en el tabaquismo, otras situaciones ambientales o deficiencia genética, el transporte de moco es inexistente. Esto puede ocasionar sinusitis crónica, infecciones pulmonares recurrentes y bronquiectasia. Algunos de tales síntomas son evidentes en la fibrosis quística (recuadro clínico 35-4).

Los macrófagos alveolares pulmonares constituyen otro elemento importante del sistema de defensa pulmonar. Como otros macrófagos, estas células provienen de la médula ósea. Las partículas menores de 2 μm de diámetro pueden evadir el transporte mucociliar y llegar a los alvéolos. Los macrófagos alveolares pulmonares son células fagocíticas activas e ingieren estas pequeñas partículas. También ayudan a procesar los antígenos inhalados para el ataque inmunitario y secretan sustancias que atraen granulocitos a los pulmones, así como a sustancias que estimulan la formación de granulocitos y monocitos en la médula ósea. Cuando los macrófagos alveolares pulmonares ingieren grandes cantidades de sustancias en el humo del tabaco u otros irritantes, también liberan productos lisosómicos hacia el espacio extracelular que causan inflamación.

RECUADRO CLÍNICO 35-4

Fibrosis quística

Entre los caucásicos, la fibrosis quística es uno de los trastornos genéticos más frecuentes: 5% de la población porta el gen defectuoso, y la enfermedad se presenta en uno de cada 2 000 neonatos.

El gen anómalo en la fibrosis quística se ubica en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica el **regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística** (**CFTR**), un conducto de cloro regulado que se sitúa en la membrana apical de varios epitelios secretores y reabsorbentes. El número de mutaciones informadas en el gen *CFTR* causantes de fibrosis quística es grande y la gravedad del defecto varía según la mutación, pero no es sorprendente en un gen que codifica una proteína tan compleja. La mutación que genera la fibrosis quística más frecuente es la pérdida del residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína (ΔF508). Esto impide el plegamiento adecuado de la molécula, lo cual reduce los niveles en la membrana.

Un resultado de la fibrosis quística es la infección repetida, sobre todo con *Pseudomonas aeruginosa*, y la destrucción progresiva de los pulmones que al final resulta letal. En este trastorno congénito recesivo, la función de un conducto de cloro, el conducto regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, disminuye por mutaciones con pérdida de función en el gen que lo codifica. Se esperaría que también estuviera disminuida la reabsorción de sodio, y de hecho lo está en las glándulas sudoríparas. Sin embargo, en los pulmones está aumentada; por ello, el sodio y el agua se desplazan fuera de las vías respiratorias, lo cual deja secreciones espesas y pegajosas. Esto reduce la capa periciliar, situación que inhibe la función del transporte mucociliar, altera el ambiente local y reduce la eficacia de las secreciones antimicrobianas.

FUNCIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS DE LOS PULMONES

Además de sus funciones en el intercambio gaseoso, los pulmones tienen varias actividades metabólicas. Generan surfactante para uso local, como se indicó antes. Asimismo, contienen un sistema fibrinolítico que destruye coágulos en los vasos pulmonares. Liberan diversas sustancias que ingresan a la sangre arterial sistémica (cuadro 35-5) y extraen otras sustancias de la sangre venosa sistémica que llegan a ellos por la arteria pulmonar. Las prostaglandinas se retiran de la circulación, pero también se sintetizan en los pulmones y se descargan en la sangre cuando el tejido pulmonar se estira.

CUADRO 35-5 **Sustancias con actividad biológica metabolizadas en los pulmones**

Sintetizada y usada en los pulmones
Factor surfactante
Sintetizada o almacenada y liberada a la sangre
Prostaglandinas
Histamina
Calicreína
Eliminada parcialmente de la sangre
Prostaglandinas
Bradicinina
Nucleótidos de adenina
Serotonina
Noradrenalina
Acetilcolina
Activada en los pulmones
Angiotensina I → angiotensina II

Los pulmones también activan una hormona; el decapéptido angiotensina I, el cual carece de actividad biológica, se convierte en el octapéptido angiotensina II, agente presor y estimulante de la aldosterona, en la circulación pulmonar. La reacción ocurre de la misma manera en otros tejidos, pero es muy importante en los pulmones. Existen grandes cantidades de la enzima convertidora de angiotensina, reguladora de esta activación, en la superficie de las células endoteliales de los capilares pulmonares. La enzima convertidora también desactiva la bradicinina. El tiempo de circulación por los capilares pulmonares es menor de 1 s, y aún así 70% de la angiotensina I que llega a los pulmones se convierte en angiotensina II en un solo paso por los capilares. Se identificaron cuatro peptidasas más en la superficie de las células endoteliales pulmonares, pero su participación fisiológica se desconoce.

La eliminación de la serotonina y la noradrenalina disminuye las cantidades de sustancias vasoactivas que llegan a la circulación sistémica. No obstante, muchas otras hormonas vasoactivas pasan por los pulmones sin metabolizarse; éstas comprenden adrenalina, dopamina, oxitocina, vasopresina y angiotensina II. Además, las células neuroendocrinas pulmonares secretan varias aminas y polipéptidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La presión ejercida por cualquier gas en una mezcla de gases se define como presión parcial. Las presiones parciales (P) de los gases en el aire al nivel del mar son las siguientes: P_{O_2}, 149 mmHg; P_{CO_2}, 0.3 mmHg; P_{N_2} (incluye otros gases), 564 mmHg.
- El aire entra en el sistema respiratorio por la vía respiratoria superior, luego continúa a las vías respiratorias de conducción y a las que terminan en los alvéolos. En la parte alta del sistema respiratorio, el aire se humecta y entibia. La superficie transversal de las vías respiratorias aumenta de modo gradual en la zona de conducción y luego se incrementa rápidamente en la transición de la zona de conducción a la respiratoria.
- El epitelio que recubre las vías respiratorias de conducción tiene células ciliadas que atrapan partículas para que no lleguen a la zona respiratoria. El epitelio que recubre los alvéolos consiste en dos tipos celulares: células alveolares tipo I y tipo II. Las primeras son células epiteliales aplanadas que constituyen casi 95% de la superficie alveolar y son el sitio de intercambio gaseoso. Las segundas son células epiteliales cuboides que secretan surfactante y recubren la superficie alveolar.
- Hay varias mediciones importantes del volumen pulmonar: volumen de ventilación pulmonar, volumen inspiratorio; volumen de reserva espiratoria; capacidad vital forzada (FVC); volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1), volumen respiratorio por minuto y ventilación voluntaria máxima.
- La distensibilidad pulmonar se refiere a la habilidad de los pulmones para estirarse. Sin embargo, muchos factores normales afectan la distensibilidad pulmonar y están bien representados en una curva completa de presión-volumen.
- El factor surfactante es una mezcla de lípidos y proteínas presente en el líquido que recubre el epitelio alveolar. Una función importante de dicho factor es aumentar la tensión superficial de los alvéolos para impedir que se desinflen.
- Tanto la ventilación como la perfusión son mayores en las bases pulmonares y menores en los vértices. La proporción ventilación/perfusión es menor en la base que en el vértice del pulmón.
- No todo el aire que entra en la vía respiratoria está disponible para el intercambio gaseoso. Las regiones en las cuales no hay intercambio de gases en la vía respiratoria se llaman “espacio muerto”. Las vías respiratorias de conducción representan el espacio muerto anatómico. El aumento del espacio muerto puede ocurrir como respuesta a alguna enfermedad que afecte el intercambio gaseoso en la zona respiratoria.
- El gradiente de presión en el sistema circulatorio pulmonar es mucho menor comparado con el de la circulación sistémica. Como la presión capilar pulmonar es mucho menor que la presión oncótica en el plasma, el líquido permanece en este último a su paso por los pulmones.
- El transporte mucociliar en las vías respiratorias de conducción ayuda a mantener las partículas fuera de la zona respiratoria.
- Se conocen diversas sustancias biológicas que se metabolizan en los pulmones; éstas incluyen las generadas y que actúan en los pulmones (p. ej., factor surfactante), compuestos liberados o eliminados de la sangre (p. ej., prostaglandinas) y sustancias que se activan a su paso por los pulmones (p. ej., angiotensina II).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En la cima del Monte Everest, donde la presión barométrica es cercana a 250 mmHg, la presión parcial de oxígeno es

   A) 0.1 mmHg
   B) 0.5 mmHg
   C) 5 mmHg
   D) 50 mmHg
   E) 100 mmHg

2. La capacidad vital forzada es

   A) la cantidad de aire que normalmente entra en (o sale de) los pulmones en cada respiración
   B) la cantidad de aire que ingresa a los pulmones, pero no participa en el intercambio gaseoso
   C) la mayor cantidad de aire espirado después de un esfuerzo espiratorio máximo
   D) la mayor cantidad de aire que puede desplazarse hacia adentro y afuera de los pulmones en un minuto

3. El volumen de ventilación pulmonar es

   A) la cantidad de aire que entra en y sale de los pulmones normalmente en cada respiración
   B) la cantidad de aire que ingresa a los pulmones, pero no participa en el intercambio gaseoso
   C) la mayor cantidad de aire espirado después de un esfuerzo espiratorio máximo
   D) la mayor cantidad de aire que puede desplazarse dentro y fuera de los pulmones en un minuto

4. ¿Cuál de los siguientes es el encargado del movimiento del oxígeno desde los alvéolos hacia la sangre en los capilares pulmonares?

   A) transporte activo
   B) filtración
   C) transporte activo secundario
   D) difusión facilitada
   E) difusión pasiva

5. ¿Cuál de los siguientes produce relajación del músculo liso bronquial?

   A) leucotrienos
   B) polipéptido intestinal vasoactivo
   C) acetilcolina
   D) aire frío
   E) dióxido de azufre

6. La resistencia de las vías respiratorias

   A) aumenta cuando los pulmones se extirpan y se inflan con solución salina
   B) no afecta el trabajo respiratorio
   C) aumenta en pacientes parapléjicos
   D) se incrementa en el asma
   E) constituye 80% del trabajo respiratorio

7. El factor surfactante que recubre los alvéolos

   A) ayuda a prevenir el colapso pulmonar
   B) se produce en las células alveolares tipo I y se secreta al alvéolo
   C) aumenta en los pulmones de quienes fuman intensamente
   D) es un complejo glucolipídico

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343:269.

Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM: Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation 2004;88:159.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, et al (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Levitzky MG: *Pulmonary Physiology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2007.

Prisk GK, Paiva M, West JB (editors): *Gravity and the Lung: Lessons from Micrography*. Marcel Dekker, 2001.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat Rev Immunol 2005;5:58.

CAPÍTULO

36

Transporte de gas y pH en los pulmones

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la forma en que el oxígeno (O_2) fluye "cuesta abajo" desde los pulmones a los tejidos y el dióxido de carbono (CO_2) fluye "cuesta abajo" de los tejidos a los pulmones.
- Describir las reacciones del oxígeno con la hemoglobina y la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.
- Listar los factores importantes que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la importancia fisiológica de cada uno.
- Listar las reacciones que aumentan la cantidad de dióxido de carbono en la sangre y trazar la curva de disociación de dióxido de carbono para sangre arterial y venosa.
- Listar los principales amortiguadores en la sangre y describir mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach qué es único sobre el sistema amortiguador de bicarbonato.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como esbozar los mecanismos compensadores respiratorios y renales en respuesta a la alcalosis y la acidosis.
- Definir la hipoxia y describir sus cuatro modalidades principales.
- Listar y explicar los efectos del monóxido de carbono en el organismo.
- Describir los efectos de la hipercapnia y la hipocapnia, presentar ejemplos de los trastornos que las causan.

INTRODUCCIÓN

Los gradientes de presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, trazados en una gráfica se hallan en la figura 36-1, lo cual enfatiza que éstos constituyen la clave para el desplazamiento de gas y que el oxígeno fluye "cuesta abajo" desde el aire por los alvéolos y a la sangre en los tejidos, mientras que el dióxido de carbono "fluye cuesta abajo" de los tejidos a los alvéolos. Sin embargo, la cantidad de estos dos gases transportados hacia y desde los tejidos sería insuficiente si no fuera que 99% del oxígeno disuelto en la sangre se combina con la proteína transportadora de oxígeno hemoglobina, y que cerca de 94.5% del dióxido de carbono que se disuelve entra en una serie de reacciones químicas reversibles que lo convierten en otros compuestos. Por tanto, la presencia de hemoglobina aumenta 70 veces la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, y las reacciones del dióxido de carbono incrementan el contenido sanguíneo de este gas 17 veces. En este capítulo, se describen los detalles fisiológicos que explican el desplazamiento de oxígeno y dióxido de carbono en varias situaciones.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

APORTE DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS

El sistema de aporte de oxígeno al cuerpo consiste en pulmones y aparato cardiovascular. El aporte de oxígeno a un tejido particular depende de la cantidad que llegue a los pulmones, la calidad del intercambio gaseoso, el flujo sanguíneo al tejido y la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. El flujo sanguíneo depende del grado de constricción del lecho vascular en el tejido y del gasto cardiaco. La cantidad de oxígeno en la sangre depende de la cantidad que se disuelva, la concentración de hemoglobina en sangre y de la afinidad de ésta por el oxígeno.

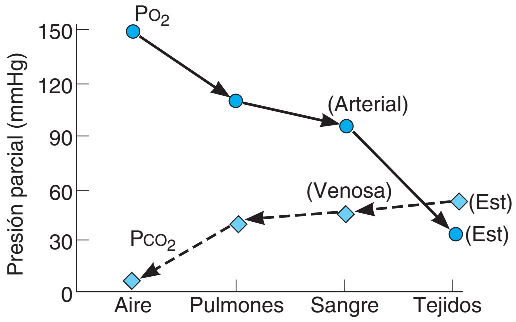
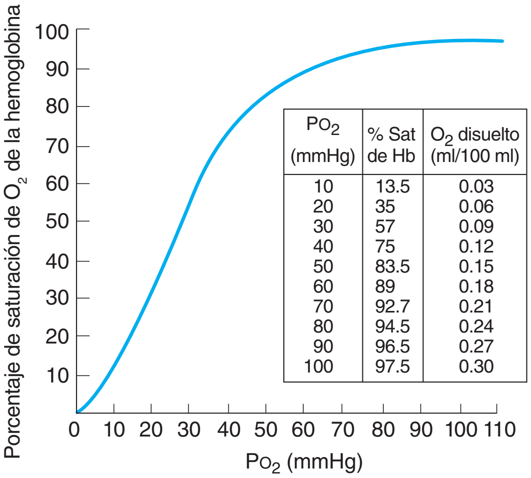


FIGURA 36-1 **Valores de Po_2 y Pco_2 en aire, pulmones, sangre y tejidos.** Nótese que tanto el oxígeno (O_2) como el dióxido de carbono (CO_2) difunden "cuesta abajo" a favor de los gradientes de presión parcial decreciente. (Redibujada con autorización a partir de Kinney JM: Transport of carbon dioxide in blood. Anesthesiology 1960;21:615.)



Po_2 (mmHg)	% Sat de Hb	O_2 disuelto (ml/100 ml)
10	13.5	0.03
20	35	0.06
30	57	0.09
40	75	0.12
50	83.5	0.15
60	89	0.18
70	92.7	0.21
80	94.5	0.24
90	96.5	0.27
100	97.5	0.30

FIGURA 36-2 **Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina.** pH 7.40, temperatura 38°C. El cuadro insertado indica el porcentaje de hemoglobina saturada según la Po_2 y el oxígeno (O_2) disuelto. (Redibujada con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

REACCIÓN DE LA HEMOGLOBINA CON EL OXÍGENO

La dinámica de la reacción de la hemoglobina con el oxígeno la convierte en un transportador de oxígeno muy adecuado. La hemoglobina es una proteína formada por cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene una fracción **hem** unida a una cadena polipeptídica. En adultos normales, la mayoría de las moléculas de hemoglobina contiene dos cadenas α y dos β. El hem (fig. 32-7) es un complejo anular de porfirina que incluye un átomo de hierro ferroso. Cada uno de los cuatro átomos de hierro de la hemoglobina puede unirse de manera reversible a una molécula de oxígeno. El hierro permanece en estado ferroso, por lo cual la reacción es de **oxigenación**, no de oxidación. Se acostumbra escribir la reacción de la hemoglobina con oxígeno como $Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$. Como contiene cuatro unidades de desoxihemoglobina (Hb), la molécula de hemoglobina también puede representarse como Hb_4, y en realidad reacciona con cuatro moléculas de oxígeno para formar Hb_4O_8.

$$
\begin{aligned}
Hb_4 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_2\\
Hb_4O_2 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_4\\
Hb_4O_4 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_6\\
Hb_4O_6 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_8
\end{aligned}
$$

La reacción es rápida, requiere menos de 0.01 s. La desoxigenación (reducción) de Hb_4O_8 también es muy rápida.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina determina su afinidad por el oxígeno. En la desoxihemoglobina, las unidades globina se unen con fuerza en una **configuración tensa** (**T**) que reduce la afinidad de la molécula por el oxígeno. Cuando se une el oxígeno, los enlaces que sostienen las unidades globina se liberan, lo cual genera una **configuración relajada** (**R**) que expone más sitios de unión con oxígeno. El resultado neto es un aumento de 500 veces en la afinidad por el oxígeno. En los tejidos, estas reacciones se invierten, lo cual libera el oxígeno. Se calcula que la transición de un estado a otro ocurre unas 10^8 veces en la vida de un eritrocito.

La **curva de disociación oxígeno-hemoglobina** relaciona el porcentaje de saturación de la capacidad portadora de oxígeno de la hemoglobina con la Po_2 (fig. 36-2). Esta curva tiene una forma sigmoide característica por la interconversión T-R. La combinación del primer hem de la molécula de hemoglobina con oxígeno aumenta la afinidad del segundo hem por el oxígeno; la oxigenación del segundo incrementa la afinidad del tercero, etc., por lo que la afinidad de la hemoglobina por la cuarta molécula de oxígeno es muchas veces mayor que por la primera.

Cuando la sangre se equilibra con oxígeno al 100% (Po_2 = 760 mmHg), la hemoglobina normal se satura al 100%. Cuando está saturada, cada gramo de hemoglobina normal contiene 1.39 ml de oxígeno. Sin embargo, en condiciones normales la sangre contiene pequeñas cantidades de derivados inactivos de hemoglobina y el valor medido *in vivo* es menor. La cifra usual es 1.34 ml de oxígeno. La concentración de hemoglobina en sangre normal es cercana a 15 g/100 ml (14 g/100 ml en mujeres y 16 g/100 ml en varones). Por ende, 100 ml de sangre contienen 20.1 ml (1.34 ml por 15) de oxígeno unido con la hemoglobina cuando ésta se satura al 100%. La cantidad de oxígeno disuelto está en función lineal de la Po_2 (0.003 ml/100 ml de sangre/mmHg de Po_2).

In vivo, la hemoglobina de la sangre en los extremos de los capilares pulmonares se aproxima a una saturación de 97.5% con oxígeno (Po_2 = 97 mmHg). A causa de una pequeña mezcla de sangre venosa que evita el paso por los capilares pulmonares (derivación fisiológica), la hemoglobina de la sangre sistémica sólo tiene una saturación de 97%. Por consiguiente, la sangre arterial porta cerca de 19.8 ml de oxígeno por cada 100 ml en total: 0.29 ml en solución y 19.5 ml unidos con hemoglobina. En la sangre venosa en reposo, la hemoglobina presenta una saturación de 75% y el contenido total de oxígeno es cercano a 15.2 ml/100 ml: 0.12 ml en solución y 15.1 ml unidos con hemoglobina. Por tanto, en reposo los tejidos retiran alrededor de 4.6 ml de oxígeno de cada 100 ml de sangre que pasa por ellos (cuadro 36-1); 0.17 ml de este total comprende oxígeno disuelto en la sangre y el resto es el oxígeno liberado de la hemoglobina. De esta manera, en reposo se transportan 250 ml de oxígeno por minuto de la sangre a los tejidos.

CUADRO 36-1 **Contenido gaseoso de la sangre**

	ml/100 ml de sangre que contiene 15 g de hemoglobina			
	Sangre arterial (Po_2, 95 mmHg; Pco_2, 40 mmHg; Hb, 97% saturada)		Sangre venosa (Po_2, 40 mmHg; Pco_2, 46 mmHg; Hb, 75% saturada)	
Gas	**Disuelto**	**Combinado**	**Disuelto**	**Combinado**
O_2	0.29	19.5	0.12	15.1
CO_2	2.62	46.4	2.98	49.7
N_2	0.98	0	0.98	0

FACTORES QUE AFECTAN LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXÍGENO

Tres condiciones importantes influyen en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina: el **pH**, la **temperatura** y la concentración de **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)**. Un incremento en la temperatura o un descenso en el pH desvían la curva a la derecha (fig. 36-3). Cuando la curva se desvía en tal dirección, se requiere una Po_2 mayor para que la hemoglobina se una con una cantidad determinada de oxígeno. Por el contrario, un descenso en la temperatura o el aumento del pH orienta la curva a la izquierda, y se necesita una menor Po_2 para que se una con una cifra determinada de oxígeno. Un índice conveniente para la comparación de estas desviaciones es la P_{50}, que es la Po_2 en la cual la mitad de la hemoglobina está saturada con oxígeno. Mientras más alto sea el valor de P_{50}, menor es la afinidad de la hemoglobina por este gas.

El descenso en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando el pH sanguíneo cae se llama **efecto de Bohr** y tiene una relación estrecha con que la hemoglobina desoxigenada (desoxihemoglobina) se una con hidrogeniones (H^+) de manera más activa que la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina). El pH sanguíneo se reduce rápidamente conforme aumenta su contenido de dióxido de carbono; por ello, cuando la Pco_2 se eleva, la curva se desvía a la derecha y la P_{50} se incrementa. La mayor parte de la desaturación de la hemoglobina presente en los tejidos es consecutiva al descenso en la Po_2, pero una desaturación adicional de 1 a 2% se debe al aumento en la Pco_2 y la desviación consecuente de la curva de disociación a la derecha.

El 2,3-difosfoglicerato es muy abundante en los eritrocitos. Se forma a partir de 3-fosfogliceraldehído, el cual corresponde a un producto de la glucólisis por la vía de Embden-Meyerhof (fig. 36-4). Éste es un anión con carga elevada que se une con las cadenas β de la desoxihemoglobina. Una mola de desoxihemoglobina se une a una mola de 2,3-difosfoglicerato. En efecto,

$$HbO_2 + 2,3\text{-DPG} \rightleftarrows Hb\text{-}2,3\text{-DPG} + O_2$$

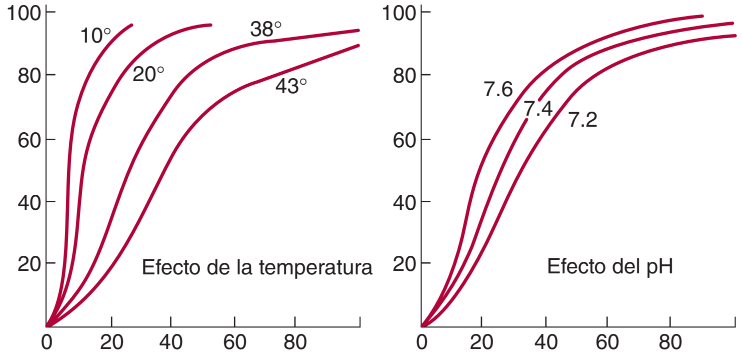
En este equilibrio, un aumento en la concentración de 2,3-difosfoglicerato desvía la reacción a la derecha, lo cual induce la liberación de más oxígeno.

Como la acidosis inhibe la glucólisis en los eritrocitos, la concentración de 2,3-difosfoglicerato cae cuando el pH es bajo. Por el contrario, las hormonas tiroideas, las hormonas del crecimiento y los andrógenos aumentan la concentración de 2,3-difosfoglicerato y la P_{50}.

Se conocen informes de que el ejercicio induce un aumento de 2,3-difosfoglicerato en 60 min, aunque tal vez el incremento no ocurra en atletas entrenados. La P_{50} también aumenta durante el ejercicio, ya que la temperatura se eleva en los tejidos activos y se acumulan dióxido de carbono y metabolitos, lo cual reduce el pH. Además, se elimina mucho más oxígeno de cada unidad de sangre que fluye por los tejidos activos porque la Po_2 hística disminuye. Por último, con valores bajos de Po_2, la curva de disociación oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada y se liberan grandes cantidades de oxígeno por unidad de decremento en la Po_2. En el recuadro clínico 36-1, se describen algunas características clínicas de la hemoglobina.

MIOGLOBINA

La mioglobina es un pigmento que contiene hierro y se encuentra en el músculo esquelético. Se parece a la hemoglobina, pero se une con una molécula de oxígeno, en lugar de cuatro, por mola. Su curva de disociación es una hipérbola rectangular, no una curva sigmoide. Como su curva se halla a la izquierda de la curva de la hemoglobina (fig. 36-5), capta oxígeno de la hemoglobina en la sangre. Sólo libera oxígeno con valores bajos de Po_2, pero la Po_2 de los músculos en actividad es cercana a cero. El contenido de mioglobina es mayor en músculos especializados para la contracción sostenida. El aporte sanguíneo muscular se comprime durante estas contracciones, y la mioglobina puede aportar oxígeno cuando el flujo sanguíneo se suspende.



$$pH = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.0301\ Pco_2}$$

pH en sangre arterial ≅ 7.40
pH en sangre venosa ≅ 7.36

FIGURA 36-3 **Efectos de la temperatura y el pH en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.** Ambos cambios en la temperatura (**izquierda**) y el pH (**derecha**), alteran la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El pH plasmático puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbach modificada, como se muestra. HCO_3^-, bicarbonato. (Redibujada con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

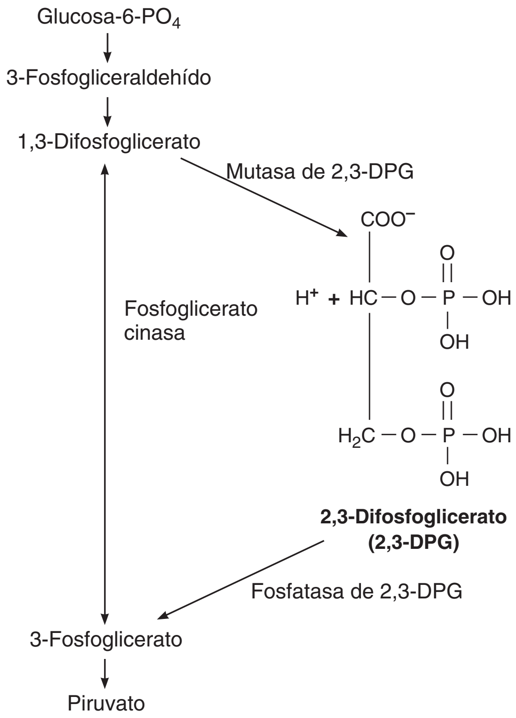
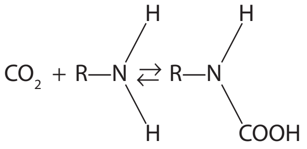


FIGURA 36-4 **Formación y catabolismo de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).** Nótese que este último puede relacionarse con la vía de Embden-Meyerhoff (cap. 1).

TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

DESTINO DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN SANGRE

La solubilidad de este gas en la sangre es unas 20 veces mayor que la del oxígeno; por tanto, existe mucho más dióxido de carbono que oxígeno en solución simple con presiones parciales iguales. El CO_2 que difunde a los eritrocitos se hidrata con rapidez para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por la presencia de anhidrasa carbónica. Este ácido se disocia en hidrogeniones y bicarbonato (HCO_3^-) y el hidrogenión se amortigua, sobre todo por la acción de la hemoglobina, mientras el bicarbonato (HCO_3^-) ingresa al plasma. Parte del dióxido de carbono en los eritrocitos reacciona con los grupos amino de la hemoglobina y otras proteínas (R), con lo cual se forman **compuestos carbamino**:



$$CO_2 + R{-}N\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix} \rightleftarrows R{-}N\begin{smallmatrix}H\\COOH\end{smallmatrix}$$

Como la desoxihemoglobina se une con más hidrogeniones en comparación con la oxihemoglobina (HbO_2) y forma compuestos carbamino con más facilidad, la unión de oxígeno con la hemoglobina reduce su afinidad por el dióxido de carbono (**efecto Haldane**). Por consiguiente, la sangre venosa transporta más dióxido de carbono que la arterial, la captación de este último se facilita en los tejidos y la liberación del mismo también se facilita en los pulmones. Cerca de 11% del dióxido de carbono agregado a la sangre en los capilares sistémicos se transporta a los pulmones como carbamino-dióxido de carbono.

RECUADRO CLÍNICO 36-1

Hemoglobina y unión con oxígeno in vivo

Cianosis

La hemoglobina reducida tiene color oscuro y aparece una coloración azulada oscura en los tejidos, llamada **cianosis**, cuando la concentración de hemoglobina reducida en sangre de los capilares es mayor de 5 g/100 ml. Su presencia depende de la cantidad total de hemoglobina en la sangre, el grado de desaturación de la hemoglobina y el estado de la circulación capilar. La cianosis es más visible en los lechos ungueales y las mucosas, así como en los lóbulos de las orejas, los labios y los dedos, donde la piel es delgada.

Efectos del 2,3-difosfoglicerato en la sangre fetal y almacenada

La afinidad de la hemoglobina fetal (hemoglobina F) por el oxígeno, la cual es mayor que la de la hemoglobina del adulto (hemoglobina A), facilita el desplazamiento del oxígeno de la madre al feto. La causa de esta mayor afinidad es la escasa unión del 2,3-difosfoglicerato con las cadenas polipeptídicas γ que sustituyen a las cadenas β en la hemoglobina fetal. Algunas hemoglobinas anómalas en el adulto tienen valores bajos de P_{50}, y la elevada afinidad resultante de la hemoglobina por el oxígeno causa hipoxia hística suficiente para estimular el aumento en la formación de eritrocitos, con la policitemia subsiguiente. Es interesante especular que estas hemoglobinas tal vez no se unan con el 2,3-difosfoglicerato.

La concentración eritrocítica de este último aumenta en la anemia y en diversas enfermedades en las cuales hay hipoxia crónica. Esto facilita el aporte de oxígeno a los tejidos porque eleva la Po_2, lo cual libera oxígeno en los capilares periféricos. En la sangre almacenada en los bancos, el valor de 2,3-difosfoglicerato disminuye y se reduce la habilidad de esta sangre para liberar el oxígeno a los tejidos. Este descenso, que obviamente limita el beneficio de la sangre si se transfunde a un paciente hipóxico, es menor si la sangre se almacena en solución de citrato-fosfato-glucosa, en lugar de la solución usual de ácido-citrato-glucosa.

DESPLAZAMIENTO DEL CLORO

Como el contenido de bicarbonato en los eritrocitos es mucho mayor que el del plasma cuando la sangre pasa por los capilares, casi 70% del bicarbonato formado en los eritrocitos entra en el plasma. El exceso de este último sale de los eritrocitos a cambio de cloruros (Cl^-) (fig. 36-6). Este proceso está mediado por el **intercambiador aniónico 1** (**AE1**, antes llamado "banda 3"), una proteína importante en la membrana de los eritrocitos. A causa de este **desplazamiento de cloro**, el contenido de cloruros en los eritrocitos de la sangre venosa es mucho mayor comparado con el de la sangre arterial. El desplazamiento de cloro ocurre con rapidez, se completa en un segundo.

Nótese que por cada molécula de dióxido de carbono agregada al eritrocito, aumenta una partícula con actividad osmótica

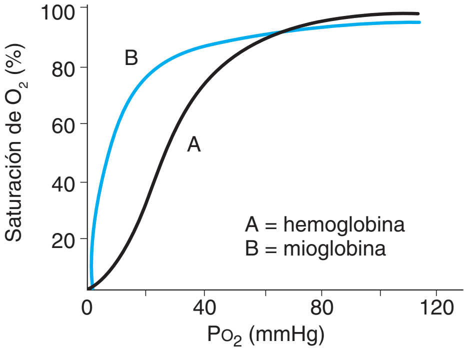


FIGURA 36-5 Curva de disociación de la hemoglobina y la mioglobina. La curva de unión con mioglobina (B) carece de la forma sigmoide de la curva de unión con hemoglobina (A) por el sitio único de unión con oxígeno que tiene cada molécula. La mioglobina también posee mayor afinidad por el oxígeno (O_2) que la hemoglobina (curva desviada a la izquierda); por ello, puede almacenar oxígeno en el músculo.

dentro de esta célula, ya sea bicarbonato o cloruro (fig. 36-6). Por consiguiente, los eritrocitos captan agua y su tamaño se incrementa. Por esta razón, además de que una pequeña cantidad de líquido en la sangre arterial regresa por los vasos linfáticos y no por las venas, el hematócrito normal de la sangre venosa es 3% mayor en comparación con el de la sangre arterial. En pulmones, el cloruro sale de las células conforme éstas se encogen.

RESUMEN DEL TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

Por conveniencia, los diversos destinos del dióxido de carbono en el plasma y los eritrocitos se resumen en el cuadro 36-2. La magnitud del aumento de la capacidad de la sangre para transportar dióxido de carbono está indicada por la diferencia entre las líneas que representan el dióxido de carbono disuelto y el dióxido de carbono total en las curvas de disociación para este compuesto que muestra la figura 36-7.

De los casi 49 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre arterial (cuadro 36-1), 2.6 ml están disueltos, 2.6 ml se encuentran en compuestos carbamino y 43.8 ml se hallan en el bicarbonato. En tejidos, se agregan 3.7 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre; 0.4 ml permanecen en solución, 0.8 ml forman compuestos carbamino y 2.5 ml constituyen bicarbonato. El pH sanguíneo cae de 7.40 a 7.36. En los pulmones, el proceso se invierte y los 3.7 ml de dióxido de carbono se descargan a los alvéolos. De esta manera, 200 ml de dióxido de carbono por minuto en reposo y cantidades mucho mayores durante el ejercicio se transportan desde los tejidos a los pulmones y se excretan. Vale la pena señalar que en 24 h, la cantidad de dióxido de carbono equivale a más de 12 500 meq de iones hidrógeno.

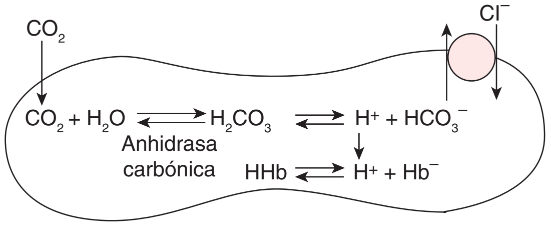


FIGURA 36-6 Destino del dióxido de carbono (CO_2) en el eritrocito. Cuando ingresa al eritrocito, el dióxido de carbono se hidrata pronto para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por acción de la anhidrasa carbónica. Este ácido se encuentra en equilibrio con los hidrogeniones (H^+) y su base conjugada, bicarbonato (HCO_3^-). El hidrogenión puede interactuar con la desoxihemoglobina, mientras el bicarbonato puede transportarse fuera de la célula mediante AE1 (banda 3). En efecto, por cada molécula de dióxido de carbono que entra en el eritrocito, hay una molécula adicional de bicarbonato o de cloruro (Cl^-) en la célula.

CUADRO 36-2 Destino del dióxido de carbono sanguíneo

En plasma
1. Disuelto
2. Formación de compuestos carbamino con proteínas plasmáticas
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, bicarbonato en plasma
En eritrocitos
1. Disuelto
2. Formación de carbamino-hemoglobina
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, 70% del bicarbonato ingresa al plasma
4. El cloruro ingresa a las células, aumentan los miliosmoles en las células

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO Y TRANSPORTE DE GAS

La principal fuente de ácidos en la sangre en estados normales es el metabolismo celular. Gran parte del dióxido de carbono formado por el metabolismo de los tejidos se hidrata hasta H_2CO_3 y la carga total de H^+ de esta fuente es mayor de 12 500 meq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono se excreta en los

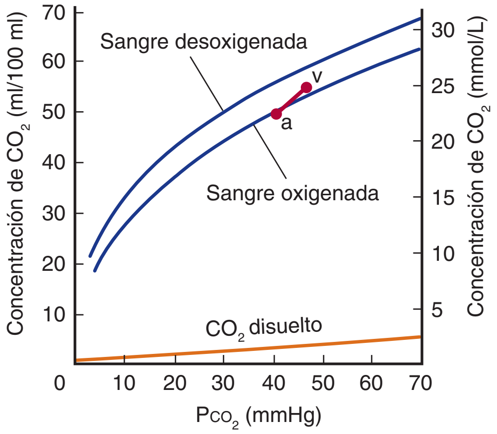


FIGURA 36-7 Curvas de disociación del dióxido de carbono (CO_2). El punto arterial (a) y el punto venoso (v) indican el contenido total de dióxido de carbono que hay en sangre arterial y sangre venosa en el ser humano normal en reposo. Nótese la baja cantidad de dicho gas que se disuelve (trazo anaranjado) en comparación con el que puede portarse por otros medios (cuadro 36-2). (Modificada con autorización de Schmidt RF, Thews G [eds.]: *Human Physiology*. Springer, 1983.)

pulmones, y pequeñas cantidades de los hidrogeniones restantes se excretan por los riñones. Las frutas son las principales fuentes dietéticas de álcalis. Contienen sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles, y los aniones de estas sales se metabolizan hasta dióxido de carbono, lo cual deja bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) en el organismo. Esta ingestión contribuye poco a los cambios de pH, una causa más frecuente de alcalosis es la pérdida corporal de ácido originada por vómito del jugo gástrico rico en ácido clorhídrico. Por supuesto que esto equivale a agregar álcalis al cuerpo.

AMORTIGUACIÓN EN LA SANGRE

Las variaciones de ácido y bases en la sangre están controladas por tres amortiguadores sanguíneos principales: 1) proteínas; 2) hemoglobina y 3) el sistema ácido carbónico-bicarbonato. Las **proteínas** plasmáticas son amortiguadores eficaces porque tanto sus grupos carboxil libres como los amino libres se disocian:

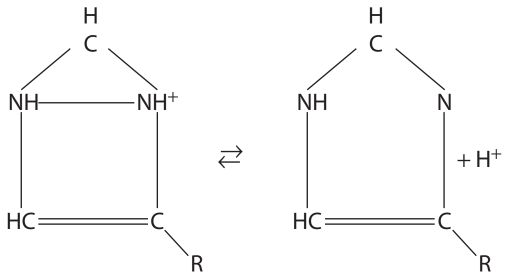
$$RCOOH \rightleftarrows RCOO^- + H^+$$

$$pH = pK'_{RCOOH} + \log \frac{[RCOO^-]}{[RCOOH]}$$

$$RNH_3^+ \rightleftarrows RNH_2 + H^+$$

$$pH = pK'_{RNH_3} + \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

El segundo sistema amortiguador radica en la disociación de los grupos imidazol de los residuos de histidina en la **hemoglobina:**



En el intervalo de pH 7.0-7.7, los grupos carboxil y amino libres de la hemoglobina contribuyen relativamente poco a su capacidad amortiguadora. Sin embargo, la molécula de hemoglobina contiene 38 residuos de histidina y, con base en esto, más el hecho de que la hemoglobina se encuentra en grandes cantidades, la hemoglobina sanguínea tiene una capacidad amortiguadora seis veces mayor que las proteínas plasmáticas. Además, la acción de la hemoglobina es única porque los grupos imidazol de la desoxihemoglobina (Hb) se disocian menos en comparación con los de la oxihemoglobina, lo cual hace de la desoxihemoglobina un ácido más débil y, por tanto, mejor amortiguador que la oxihemoglobina. Las curvas de titulación para ambas se muestran en la figura 36-8.

El tercer y principal sistema amortiguador en la sangre es el **sistema ácido carbónico-bicarbonato**:

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

La ecuación de Henderson-Hasselbach para este sistema es:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

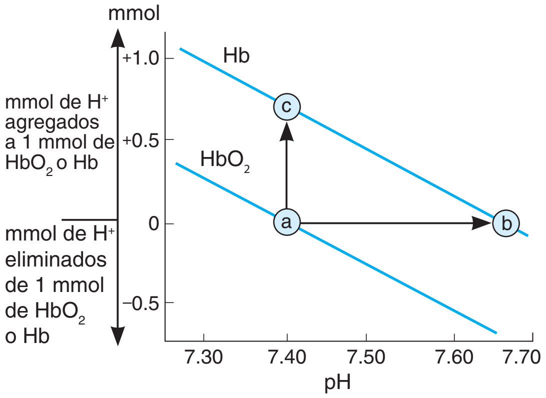


FIGURA 36-8 Curvas de titulación para la hemoglobina. Se muestran las curvas individuales de titulación para hemoglobina desoxigenada (Hb) y hemoglobina oxigenada (HbO_2). La flecha de a hasta c indica el número de milimoles de H que pueden agregarse sin cambio en el pH. La flecha de a hasta b indica el cambio del pH con la desoxigenación.

La pK de este sistema en una solución ideal es bajo (cercano a 3), y la cantidad de ácido carbónico es pequeña y difícil de medir en situaciones idóneas. Sin embargo, en el organismo dicho ácido se encuentra en equilibrio con el dióxido de carbono:

$$H_2CO_3 \rightleftarrows CO_2 + H_2O$$

Si pK cambia a pK' (constante de ionización aparente, la cual se distingue de la pK verdadera porque las condiciones de la solución son inferiores a las ideales) y el [CO_2] se sustituye por [H_2CO_3], la pK' es de 6.1:

$$pH = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

La forma de esta ecuación con relevancia clínica es:

$$pH = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.0301\ P_{CO_2}}$$

Ya que la cantidad de dióxido de carbono disuelto es proporcional a la presión parcial de este mismo y el coeficiente de solubilidad del dióxido de carbono en mmol/L/mmHg es de 0.0301. La concentración de bicarbonato no puede medirse de manera directa, pero el pH y la P_{CO_2} son sensibles de cuantificarse con exactitud adecuada mediante electrodos de vidrio para pH y dióxido de carbono y, entonces, es posible calcular el [HCO_3^-].

La constante de ionización aparente de este sistema es baja en relación con el pH sanguíneo, pero es uno de los sistemas amortiguadores más eficaces del cuerpo porque la cantidad de dióxido de carbono disuelto se controla con la respiración. La regulación adicional de la concentración plasmática de bicarbonato ocurre en los riñones. Cuando se agregan hidrogeniones a la sangre, el bicarbonato disminuye conforme se forma más ácido carbónico. Si este último adicional no se convierte en dióxido de carbono y agua (H_2O), y el dióxido de carbono no se excreta por los pulmones, la concentración de ácido carbónico aumentaría. Cuando se agregan hidrogeniones suficientes para reducir a la mitad el bicarbonato plasmático, el pH disminuye de 7.4 a 6.0. Sin embargo, no sólo se elimina todo el ácido carbónico adicional que se formó, el incremento de hidrogeniones también estimula la respiración, por lo cual aparece un descenso en la

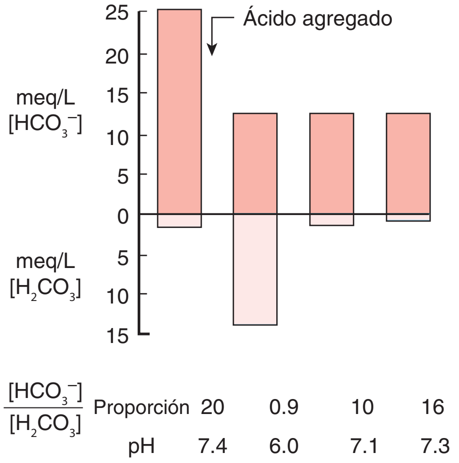


FIGURA 36-9 Amortiguación mediante el sistema ácido carbónico-bicarbonato (H_2CO_3-HCO_3^-) en la sangre. Las barras se trazaron como si la amortiguación ocurriera en pasos separados en el tiempo (izquierda a derecha) para mostrar el efecto de la reacción inicial, la reducción de ácido carbónico a su valor previo y su reducción adicional con el aumento en la ventilación. En este caso, la concentración de H_2CO_3 en realidad es la concentración de dióxido de carbono disuelto; por esto, los valores en miliequivalentes por litro (meq/L) para éste son arbitrarios.

P_{CO_2}; por ello, se elimina ácido carbónico adicional. Por tanto, el pH sólo disminuye a 7.2 o 7.3 (fig. 36-9).

Hay dos factores adicionales que hacen del sistema de ácido carbónico-bicarbonato un amortiguador biológico tan eficaz. Primero, la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ es lenta en ambos sentidos, a menos que esté presente la enzima **anhidrasa carbónica**. No se encuentra esta última en el plasma, pero es abundante en los eritrocitos. Segundo, la presencia de hemoglobina en la sangre aumenta la amortiguación del sistema porque se une con los hidrogeniones libres generados con la hidratación del dióxido de carbono y así es posible el movimiento del bicarbonato al plasma.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS

El pH normal del plasma arterial es de 7.40 y el del plasma venoso un poco más bajo. Desde el punto de vista técnico, se considera que hay un descenso del pH por debajo de lo normal (**acidosis**) siempre que el pH sea inferior a 7.40, y que el pH es alto (**alcalosis**) siempre que la cifra sea mayor de 7.40. En la práctica, existen variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin efectos adversos.

Los trastornos acidobásicos se dividen en cuatro categorías: acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica y alcalosis metabólica. Además, estos trastornos pueden surgir combinados. En el cuadro 36-3, se presentan algunos ejemplos de los trastornos acidobásicos.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Cualquier pequeño incremento de la P_{CO_2} arterial (por arriba de 40 mmHg) por disminución ventilatoria causa **acidosis respiratoria**. El dióxido de carbono retenido está en equilibrio con el ácido carbónico, el cual a su vez se equilibra con bicarbonato; por ello, el bicarbonato plasmático se eleva y se alcanza un nuevo equilibrio en un pH más bajo. Esto puede representarse en una gráfica de la concentración plasmática de bicarbonato en comparación con el pH (fig. 36-10). El cambio de pH observado con cualquier aumento de la P_{CO_2} durante la acidosis respiratoria depende de la capacidad de amortiguación de la sangre. Los cambios iniciales mostrados en la figura 36-10 son los que ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; o sea, son los de la **acidosis respiratoria descompensada**.

CUADRO 36-3 pH plasmático, bicarbonato (HCO_3^-) y valores de P_{CO_2} en varios trastornos típicos del equilibrio acidobásico[a]

	Plasma arterial			
Condición	**pH**	**HCO_3^- (meq/L)**	**P_{CO_2} (mmHg)**	**Causa**
Normal	7.40	24.1	40	
Acidosis metabólica	7.28	18.1	40	Ingestión de NH_4Cl
	6.96	5.0	23	Acidosis diabética
Alcalosis metabólica	7.50	30.1	40	Ingestión de $NaHCO_3^-$
	7.56	49.8	58	Vómito prolongado
Acidosis respiratoria	7.34	25.0	48	Respiración de CO_2 al 7%
	7.34	33.5	64	Enfisema
Alcalosis respiratoria	7.53	22.0	27	Hiperventilación voluntaria
	7.48	18.7	26	Residir por 3 semanas a 4 000 m de altitud

[a] En los ejemplos de la acidosis diabética y vómito prolongado, hubo compensación respiratoria para la acidosis y alcalosis metabólicas primarias, y la P_{CO_2} se desvió de 40 mmHg. En los ejemplos de enfisema y gran altitud, ocurrió compensación renal para la acidosis y alcalosis respiratorias primarias y se generaron desviaciones del bicarbonato plasmático normal mayores de las que serían de otra manera. NH_4Cl, cloruro de amonio; $NaHCO_3^-$, bicarbonato de sódio; CO_2, dióxido de carbono.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Cualquier decremento a corto plazo en la ventilación que disminuya la P_{CO_2} por debajo de la necesaria para el intercambio adecuado de dióxido de carbono (o sea, menor de 35 mmHg) causa **alcalosis respiratoria**. El decremento de dióxido de carbono desvía el equilibrio del sistema ácido carbónico-bicarbonato para disminuir de manera efectiva la concentración de hidrogeniones y aumentar el pH. Como en la acidosis respiratoria, los cambios iniciales en el pH correspondientes a la alcalosis respiratoria (fig. 36-10) ocurren de manera independiente a cualquier mecanismo de compensación y, por tanto, se refieren a la **alcalosis respiratoria decompensada**.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS METABÓLICAS

Los cambios en el pH sanguíneo también pueden ser resultado de un mecanismo no respiratorio. La **acidosis metabólica** (o acidosis no respiratoria) aparece cuando se agregan ácidos fuertes a la sangre. Por ejemplo, si se ingiere gran cantidad de ácido (p. ej., sobredosis de aspirina), los ácidos de la sangre aumentan

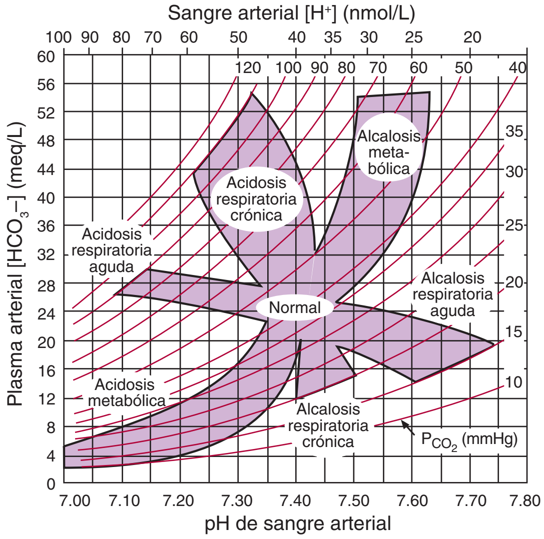


FIGURA 36-10 **Nomograma de ácido-base.** Se muestran los cambios en la P_{CO_2} (líneas curvas), el bicarbonato (HCO_3^-) plasmático y el pH (concentración de hidrogeniones [H^+]) de la sangre arterial en la acidosis y la alcalosis respiratorias y metabólicas. Nótense los cambios en el bicarbonato y el pH conforme se compensan la acidosis y la alcalosis respiratorias agudas, lo cual origina sus contrapartes crónicas. (Con autorización de Cogan MG, Rector FC Jr.: Acid-base disorders. En: *The Kidney,* 4th ed. Brenner BM, Rector FC Jr. [eds.]. Saunders, 1991.).

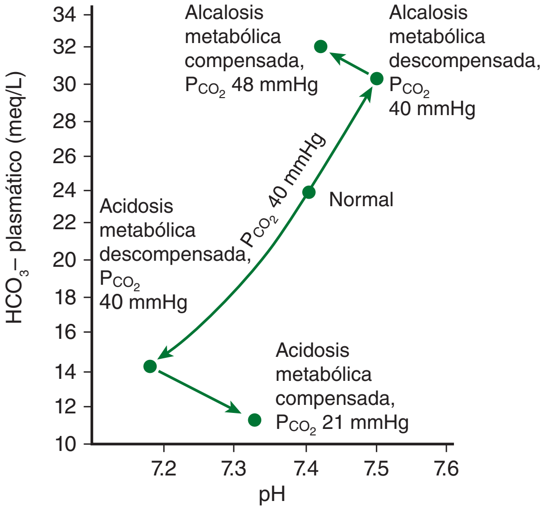


FIGURA 36-11 **Trayectos acidobásicos durante la acidosis metabólica.** Se grafican los cambios en el pH plasmático verdadero, bicarbonato y P_{CO_2} en reposo; durante la acidosis y la alcalosis metabólicas y después de la compensación respiratoria. La acidosis o la alcalosis metabólicas generan cambios en el pH sobre la línea isobárica de la P_{CO_2}. La compensación respiratoria mueve el pH hacia la normalidad mediante alteración de la P_{CO_2}. (Ésta se llama diagrama de Davenport y se basa en Davenport WH: *The ABC of Acid-Base Chemistry,* 6th ed. University of Chicago Press, 1974.)

con rapidez, lo cual disminuye los amortiguadores hemoglobina, proteína y bicarbonato disponibles. El ácido carbónico que se forma, se convierte en agua y dióxido de carbono, y éste se excreta pronto por vía pulmonar. Ésta es la situación en la **acidosis metabólica descompensada** (fig. 36-10). Nótese que en contraste con la acidosis respiratoria, la P_{CO_2} no cambia y la variación hacia la acidosis metabólica ocurre a lo largo de la línea isobárica (fig. 36-11). Cuando la concentración de hidrogeniones libres cae a causa de la adición de álcali o, más a menudo, por eliminación de grandes cantidades de ácido (p. ej., después del vómito), se produce **alcalosis metabólica**. En la alcalosis metabólica descompensada, el pH aumenta a lo largo de la línea isobárica (figs. 36-10 y 36-11).

COMPENSACIONES RESPIRATORIA Y RENAL

Como se describió antes, la acidosis y la alcalosis descompensadas se ven pocas veces a causa de los sistemas de compensación. Dos de éstos son muy importantes y corresponden a la **compensación respiratoria** y la **compensación renal**.

El sistema respiratorio compensa la acidosis o la alcalosis metabólicas mediante la modificación ventilatoria y, por consiguiente, la P_{CO_2} cambia de modo directo el pH sanguíneo. Los mecanismos respiratorios tienden a ser rápidos. Como respuesta a la acidosis metabólica, la ventilación se incrementa; esto disminuye la P_{CO_2} (p. ej., de 40 a 20 mmHg), con aumento subsiguiente en el pH hacia la normalidad (fig. 36-11). Como respuesta a la alcalosis metabólica, se reduce la ventilación, la P_{CO_2} se incrementa y hay un descenso consecuente en el pH. Como la compensación respiratoria es una respuesta rápida, la representación gráfica en la figura 36-11 subraya el ajuste del pH sanguíneo en dos pasos. En realidad, en cuanto inicia la acidosis metabólica, se induce la compensación respiratoria y el pH se protege contra las amplias desviaciones mostradas.

Para la compensación completa de la acidosis-alcalosis respiratoria o metabólica, se fomentan los mecanismos de amortiguación renales. Los riñones responden a la acidosis mediante la secreción activa de ácidos fijos al tiempo que retienen el bicarbonato filtrado. En contraste, los riñones reaccionan a la alcalosis con decremento de la secreción de hidrogeniones y de la retención del bicarbonato filtrado.

Las células del túbulo renal tienen anhidrasa carbónica activa, por lo cual pueden generar hidrogeniones y bicarbonato a partir de dióxido de carbono. Como respuesta a la acidosis, estas células secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular a cambio de sodio, mientras absorben de manera activa el bicarbonato hacia el capilar peritubular; por cada hidrogenión secretado, se agregan una molécula de ion sodio y una de bicarbonato a la sangre. El resultado de esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra de manera gráfica en el cambio de acidosis respiratoria aguda a crónica en la figura 36-10.

Por el contrario, en la reacción a la alcalosis los riñones disminuyen la secreción de hidrogeniones y deprimen la reabsorción de bicarbonato. Los riñones tienden a reabsorber este último hasta que el valor plasmático es mayor de 26 a 28 meq/L (lo normal es 24 meq/L). Por arriba de este umbral, el bicarbonato aparece en la orina. El resultado de esta compensación renal ante la alcalosis respiratoria se muestra de manera gráfica en la desviación de la alcalosis respiratoria aguda a la crónica en la figura 36-10. Las valoraciones clínicas del estado acidobásico se describen en el recuadro clínico 36-2.

HIPOXIA

La **hipoxia** es la deficiencia de oxígeno en los tejidos. Es un término más correcto que **anoxia**, ya que rara vez hay ausencia completa de oxígeno en aquéllos.

RECUADRO CLÍNICO 36-2

Valoración clínica del estado acidobásico

En la valoración de trastornos en el equilibrio acidobásico, es importante conocer el pH y el contenido de bicarbonato en el plasma arterial. Son factibles las mediciones confiables de pH con un medidor de pH y un electrodo de vidrio para pH. Si se usa el pH y una medición directa de la P_{CO_2} con un electrodo para dióxido de carbono, es posible calcular la concentración de bicarbonato. La P_{CO_2} es 7 a 8 mmHg mayor y el pH es de 0.03 a 0.04 unidades más bajo en el plasma venoso comparado con el arterial porque la sangre venosa contiene el dióxido de carbono que se transporta de los tejidos a los pulmones. Por tanto, la concentración calculada de bicarbonato es casi 2 mmol/L mayor. Sin embargo, si se mantiene esto presente, la sangre venosa de flujo libre puede sustituirse por sangre arterial en la mayoría de las situaciones clínicas.

Una medición que posee algún valor en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica es la **brecha aniónica**. Esta brecha, que es un término más bien erróneo, se refiere a la diferencia entre la concentración de cationes distintos al ion sodio y la concentración de aniones distintos al cloruro y al bicarbonato en plasma. En su mayor parte, aquélla consiste en proteínas en su forma aniónica, fosfato dibásico (HPO_4^{2-}), sulfato (SO_4^{2-}) y ácidos orgánicos; el valor normal es 12 meq/L. Éste aumenta cuando disminuye la concentración plasmática de iones potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) o magnesio (Mg^{2+}); si la concentración o la carga de las proteínas plasmáticas se incrementan, o cuando se acumulan en la sangre aniones orgánicos, como lactato o aniones extraños. Dicho valor se reduce cuando aumentan los cationes o si la albúmina plasmática disminuye. La brecha aniónica se incrementa en la acidosis metabólica por cetoacidosis, acidosis láctica y otras modalidades de acidosis en las cuales aumentan los aniones orgánicos.

De modo habitual, la hipoxia se divide en cuatro tipos. Se han usado muchas otras clasificaciones, pero dicha división todavía tiene utilidad considerable si se mantienen presentes las definiciones de los términos. Las cuatro categorías son: 1) **hipoxia hipóxica**, en la cual disminuye la P_{O_2} de la sangre arterial; 2) **hipoxia anémica**, donde la P_{O_2} es normal, pero la cantidad de hemoglobina disponible para transportar el oxígeno es baja; 3) **hipoxia isquémica** o **por estancamiento**, en la cual el flujo sanguíneo a un tejido es tan bajo que no llega suficiente oxígeno, a pesar de la P_{O_2} y la concentración de hemoglobina normales, y 4) **hipoxia histotóxica**, en la que la cantidad de oxígeno que llega al tejido es adecuada, pero por la acción de un agente tóxico, las células del tejido no pueden utilizar el oxígeno que les llega. En el recuadro clínico 36-3, se presentan algunos efectos específicos de la hipoxia en las células y los tejidos.

HIPOXIA HIPÓXICA

Por definición, la hipoxia hipóxica es un trastorno por descenso de la P_{O_2} arterial. Ella constituye un problema en las personas normales a grandes altitudes; también es una complicación de la neumonía y diversas enfermedades más del sistema respiratorio.

RECUADRO CLÍNICO 36-3

Efectos de la hipoxia en las células y algunos tejidos

Efectos en las células

La hipoxia induce la producción de factores de transcripción (**factores inducibles por hipoxia** [**HIF**]). Están conformados por subunidades α y β. En tejidos con oxigenación normal, las subunidades α se unen rápidamente a ubiquitina y se destruyen. Sin embargo, en las células hipóxicas las subunidades α se dimerizan con las subunidades β y los dímeros activan los genes que producen factores angiógenos y eritropoyetina.

Efectos en el cerebro

En la hipoxia hipóxica y otras presentaciones generalizadas de hipoxia, el cerebro se afecta primero. Un descenso súbito en la P_{O_2} inspirada a menos de 20 mmHg, que ocurre por ejemplo cuando se pierde de pronto la presión en la cabina de un avión que vuela a más de 16 000 m, genera estado de inconsciencia en 10 a 20 s y muerte en 4 a 5 min. La hipoxia menos grave causa diversas alteraciones mentales, parecidas a las producidas por el alcohol: alteración del juicio, somnolencia, amortiguación de la sensibilidad al dolor, excitación, desorientación, pérdida de la noción del tiempo y cefalea. Otros síntomas incluyen anorexia, náusea, vómito, taquicardia y, cuando la hipoxia es grave, hipertensión. La frecuencia respiratoria se incrementa en proporción a la gravedad de la hipoxia en las células del quimiorreceptor carotídeo.

Estimulación respiratoria

Por definición, la **disnea** es la respiración difícil o laboriosa en la cual el sujeto está consciente de la falta de aliento; la **hiperpnea** es un término general para referirse al aumento de la frecuencia respiratoria, sin importar las sensaciones subjetivas del sujeto. La **taquipnea** es la respiración rápida y superficial. En general, un individuo normal no está consciente de la respiración hasta que la ventilación se duplica, y la respiración no es incómoda hasta que la ventilación aumenta al triple o cuádruple. El que cierto grado de ventilación sea o no incómodo también parece depender de varios factores más. La hipercapnia y, en menor medida, la hipoxia causan disnea. Un factor adicional es el esfuerzo implicado en el desplazamiento del aire dentro y fuera de los pulmones (el trabajo respiratorio).

EFECTOS DE LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN BAROMÉTRICA

La composición del aire es la misma, pero la presión barométrica total se reduce conforme aumenta la altitud (fig. 36-12). Por tanto, la P_{O_2} también disminuye. A 3 000 m (10 000 pies) sobre el nivel del mar, la P_{O_2} alveolar es cercana a 60 mmHg y existe una estimulación hipóxica suficiente de los quimiorreceptores

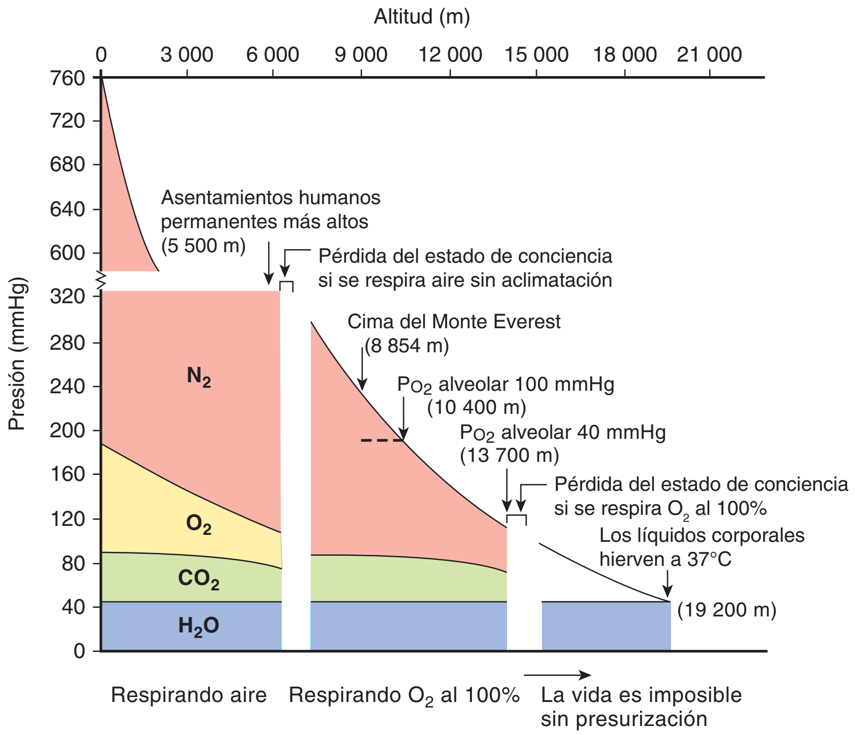


FIGURA 36-12 **Composición del aire alveolar en individuos que respiran aire (0-6 100 m) y oxígeno al 100% (6 100-13 700 m).** La P_{O_2} alveolar mínima que un sujeto no aclimatado puede tolerar sin perder el estado de conciencia es de 35 a 40 mmHg. Nótese que conforme aumenta la altitud, la P_{CO_2} alveolar disminuye por la hiperventilación consecutiva a la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. El descenso en la presión barométrica con el aumento de altitud no es lineal, ya que es compresible.

para inducir un incremento definitivo en la ventilación. Conforme se asciende más, la P_{O_2} alveolar disminuye con menor rapidez y la P_{CO_2} se reduce un poco por la hiperventilación. El decremento consecuente en la P_{CO_2} arterial origina alcalosis respiratoria.

SÍNTOMAS HIPÓXICOS CUANDO SE RESPIRA AIRE

Varios mecanismos de compensación operan algún tiempo para aumentar la tolerancia a la altitud (**aclimatación**), pero en sujetos no aclimatados, los síntomas mentales, como irritabilidad, aparecen cerca de los 3 700 m. A 5 500 m, los síntomas hipóxicos son graves y a una altitud mayor de 6 100 m (20 000 pies) casi siempre se pierde el estado de conciencia.

SÍNTOMAS HIPÓXICOS CUANDO SE RESPIRA OXÍGENO

La presión atmosférica total se convierte en un factor limitante en la tolerancia a la altitud cuando se respira oxígeno al 100%.

La presión parcial del vapor de agua en el aire alveolar es constante en 47 mmHg y la de dióxido de carbono normal corresponde a 40 mmHg; por esto, la presión barométrica más baja a la cual es posible obtener una P_{O_2} alveolar normal de 100 mmHg es de 187 mmHg, la que existe a una altura cercana a 10 400 m (34 000 pies). A una mayor altitud, el aumento de la ventilación causado por el descenso de la P_{O_2} alveolar reduce un poco la P_{CO_2} alveolar, pero la P_{O_2} máxima que puede obtenerse cuando se respira oxígeno al 100% con la presión barométrica ambiental de 100 mmHg a 13 700 m es cercana a 40 mmHg. A los 14 000 m, se pierde el estado de conciencia aunque se proporcione oxígeno al 100%. A 19 200 m la presión barométrica es de 47 mmHg y con esa presión o una inferior, los líquidos corporales hierven a temperatura corporal. Sin embargo, el asunto es académico porque cualquier individuo expuesto a una presión tan baja estaría muerto por hipoxia antes que las burbujas de vapor pudieran causar la muerte.

Por supuesto que puede crearse una atmósfera artificial alrededor de un individuo; en una sala o una cabina presurizada con oxígeno y un sistema para eliminar el dióxido de carbono, es posible ascender a cualquier altitud y vivir en el vacío del espacio interplanetario. En el recuadro clínico 36-4, se describen algunos efectos tardíos de las grandes altitudes.

ACLIMATACIÓN

La aclimatación a la altura se debe a la operación de varios mecanismos compensadores. La alcalosis respiratoria generada por la hiperventilación desplaza la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina a la izquierda, pero un aumento concomitante en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico tiende a disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El efecto neto es un pequeño incremento en la P_{50}. El descenso de la afinidad por el oxígeno, hace a éste más disponible para los tejidos. Sin embargo, el valor del aumento en la P_{50} es limitado porque cuando la P_{O_2} arterial se reduce mucho, la disminución de la afinidad por el oxígeno

RECUADRO CLÍNICO 36-4

Efectos tardíos de la gran altitud

Muchos individuos cuando llegan a un sitio a gran altitud presentan “mal de montaña” transitorio. Este síndrome aparece 8 a 24 h después del arribo y dura cuatro a ocho días. Se caracteriza por cefalea, irritabilidad, insomnio, disnea, náusea y vómito. Se desconoce su causa, pero parece vincularse con edema cerebral. La P_{O_2} baja de las grandes altitudes causa dilatación arteriolar y si la autorregulación cerebral no compensa, hay un aumento en la presión capilar que favorece la elevación de la trasudación de líquido hacia el tejido cerebral. Las personas que no desarrollan mal de montaña mantienen la diuresis a gran altitud, y el volumen urinario disminuye en aquellos que generan el trastorno.

La enfermedad por gran altitud incluye no sólo el mal de montaña, también dos síndromes graves más que lo complican: **edema cerebral por gran altitud** y **edema pulmonar por gran altitud**. En el primero, la fuga capilar del mal de montaña progresa a edema cerebral evidente con ataxia, desorientación y, en algunos casos, con coma y muerte por hernia encefálica a través de la tienda del cerebelo. El edema pulmonar de gran altitud es el edema “en parches” en los pulmones, el cual se acompaña de hipertensión pulmonar marcada que aparece a grandes altitudes. Se argumenta que ocurre porque no todas las arterias pulmonares tienen músculo liso suficiente para constreñirse en respuesta a la hipoxia, y en los capilares alimentados por esas arterias el aumento general en la presión arterial pulmonar induce elevación de la presión capilar que rompe las paredes de aquéllos (falla de tensión).

Todas las modalidades de enfermedad por gran altitud se benefician con el descenso a una menor altitud y con la administración del diurético acetazolamida. Este fármaco inhibe la anhidrasa carbónica, lo cual aumenta la excreción de bicarbonato en la orina; esto estimula la respiración, aumenta la Pa_{CO_2} y reduce la formación de líquido cefalorraquídeo. Cuando el edema cerebral es marcado, a menudo se proporcionan también grandes dosis de glucocorticoides. El mecanismo de acción de éstos se desconoce. En el edema pulmonar por gran altitud, es esencial la atención expedita con oxígeno y, si está disponible, una cámara hiperbárica. Ahora existen cámaras hiperbáricas portátiles en varias áreas de la montaña. También es útil la nifedipina, un bloqueador de los conductos de calcio que disminuye la presión arterial pulmonar.

también interfiere con la captación de éste por la hemoglobina en los pulmones.

La respuesta ventilatoria inicial al aumento de altitud es relativamente pequeña, ya que la alcalosis tiende a contrarrestar el efecto estimulante de la hipoxia. Sin embargo, la ventilación aumenta de forma constante en los cuatro días siguientes (fig. 36-13) porque el transporte activo de hidrogeniones al líquido cefalorraquídeo (LCR) o tal vez debido a la aparición de acidosis láctica en el cerebro inducen un descenso en el pH del líquido cefalorraquídeo que aumenta la respuesta a la hipoxia. Después de cuatro días, la reacción ventilatoria empieza a disminuir despacio, pero se requieren años de residencia a grandes altitudes para que se reduzca hasta el valor inicial. Junto con este declive, hay una desensibilización gradual a los efectos estimulantes de la hipoxia.

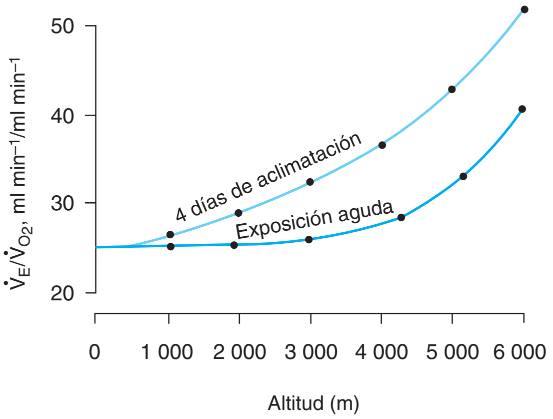


FIGURA 36-13 Efecto de la aclimatación en la respuesta ventilatoria a varias altitudes. $\dot{V}_E\dot{V}_{O2}$ es el equivalente ventilatorio, es decir, la proporción entre el volumen espirado por minuto ($\dot{V}_E$) y el consumo de oxígeno ($\dot{V}_{O2}$). (Con autorización de Lenfant C, Sullivan K: Adaptation to high altitude. N Engl J Med 1971;284:1298.)

La secreción de eritropoyetina aumenta pronto cuando se asciende a una gran altitud y luego disminuye un poco en los cuatro días siguientes, conforme la respuesta ventilatoria se incrementa y la P_{O_2} arterial se eleva. El incremento en los eritrocitos circulantes estimulado por la eritropoyetina inicia en dos a tres días y se sostiene mientras el sujeto permanezca a gran altitud.

También se observan cambios compensadores en los tejidos. Aumenta la cantidad de mitocondrias, las cuales constituyen el sitio de las reacciones oxidativas; la mioglobina se incrementa, lo cual facilita el desplazamiento de oxígeno a los tejidos. El contenido hístico de citocromo oxidasa también se eleva.

La eficacia del proceso de aclimatación se comprueba por la presencia de asentamientos humanos permanentes en los Andes y la cordillera del Himalaya, a alturas superiores a 5 500 m (18 000 pies). Los nativos de esas villas tienen tórax en tonel y policitemia marcada. Sus valores de P_{O_2} alveolar son bajos, pero en casi todos los demás aspectos, son notablemente normales.

ENFERMEDADES QUE CAUSAN HIPOXIA HIPÓXICA

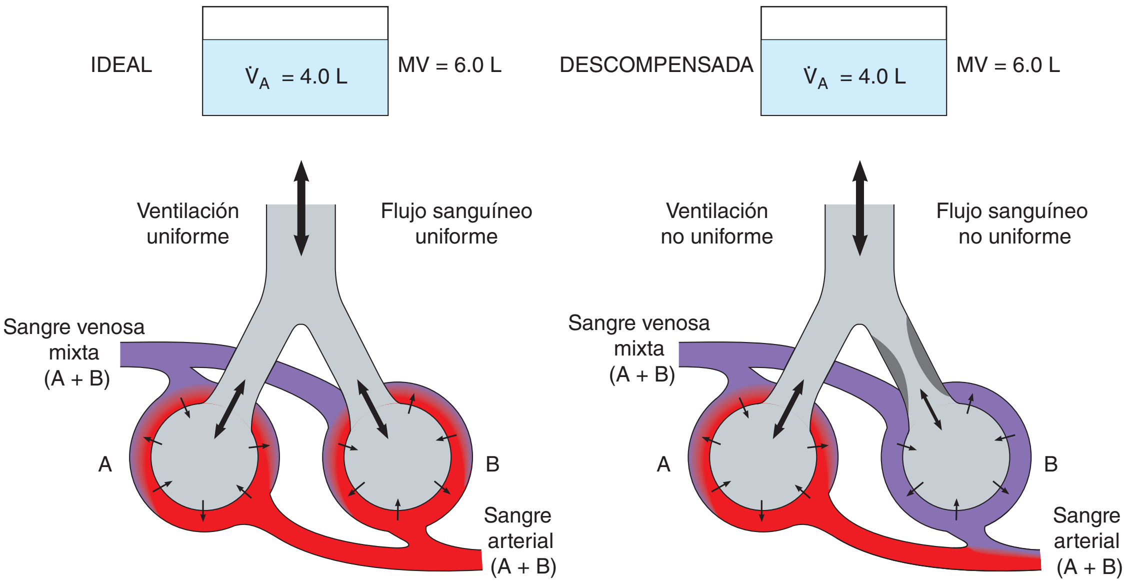
La hipoxia hipóxica es la presentación observada más a menudo en clínica. Las enfermedades que la causan pueden dividirse en aquéllas con deficiencia del aparato de intercambio gaseoso; aquéllas, como la cardiopatía congénita en la cual se desvían grandes cantidades de sangre del lado venoso de la circulación al arterial, y aquéllas donde falla la bomba respiratoria. La insuficiencia pulmonar ocurre cuando trastornos, como la fibrosis pulmonar, originan bloqueo alveolocapilar, o cuando hay desequilibrio entre ventilación y perfusión. La falla de la bomba se debe a la fatiga de los músculos respiratorios en trastornos en los cuales aumenta el trabajo respiratorio o en caso de diversos defectos mecánicos, como neumotórax u obstrucción bronquial que limitan la ventilación. Asimismo, la falla de la bomba tal vez sea resultado de anomalías en los mecanismos nerviosos que controlan la ventilación, como depresión de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo por morfina y otros fármacos. A continuación se describen algunas causas específicas de la hipoxia hipóxica.

DESEQUILIBRIO ENTRE VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN

Tal desequilibrio pero "en parches" es, por mucho, la causa más frecuente de hipoxia hipóxica en situaciones clínicas. En enfermedades que impiden la ventilación de algunos alvéolos, la proporción entre ventilación y flujo sanguíneo en distintas partes de los pulmones determina la magnitud del declive en la Po$_2$ arterial. Si hay perfusión en los alvéolos no ventilados, la parte del pulmón con flujo sanguíneo, pero sin ventilación, en realidad es una derivación de derecha a izquierda que vacía sangre no oxigenada al lado izquierdo del corazón. Son más frecuentes los grados menores de desequilibrio en la ventilación-perfusión. En el ejemplo ilustrado en la figura 36-14, los alvéolos hipoventilados (B) tienen Po$_2$ alveolar baja, mientras los alvéolos sobreventilados (A) tienen Po$_2$ alveolar alta. Sin embargo, la falta de saturación de la hemoglobina en la sangre que proviene de B no se compensa del todo por la mayor saturación de la sangre proveniente de A, ya que en condiciones normales la hemoglobina se halla casi saturada en los pulmones y una Po$_2$ arterial más alta agrega sólo un poco más de oxígeno a la hemoglobina del que ya transporta. Por consiguiente, la sangre arterial no se satura. Por otro lado, el contenido de dióxido de carbono en la sangre arterial casi siempre es normal en tales situaciones, ya que la pérdida adicional de dicho gas en las regiones demasiado ventiladas puede equilibrar la pérdida menor en las áreas hipoventiladas.

DERIVACIONES VENOARTERIALES

Cuando una anomalía cardiovascular, como una malformación en el tabique interauricular permite que grandes cantidades de sangre venosa no oxigenada eviten el paso por los capilares pulmonares y diluyan la sangre oxigenada en las arterias sistémicas ("derivación de derecha a izquierda"), lo cual origina hipoxia hipóxica crónica y cianosis (**cardiopatía congénita cianótica**). La utilización de oxígeno al 100% aumenta el contenido de oxígeno del aire alveolar y mejora la hipoxia debida a hipoventilación, difusión alterada o desequilibrio de ventilación-perfusión (menor a la perfusión de segmentos sin ventilación alguna) porque aumenta la cantidad de oxígeno en la sangre que sale de los pulmones. Sin embargo, en pacientes con derivaciones venoarteriales y pulmones normales, cualquier efecto provechoso del oxígeno al 100% es pequeño y se debe sólo al aumento en la cantidad del oxígeno disuelto en la sangre.



	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	2.0	2.0	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	0.8	0.8	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	97.4	97.4	97.4
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0

	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	3.2	0.8	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	1.3	0.3	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	98.2	91.7	95.0
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	106.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	84.0

FIGURA 36-14 **Comparación de las relaciones entre ventilación y flujo sanguíneo en los estados de salud y de enfermedad. Izquierda:** relación "ideal" ventilación-flujo sanguíneo. **Derecha:** ventilación no uniforme y flujo sanguíneo uniforme, decompensado. $\dot{V}_A$, ventilación alveolar; MV, volumen respiratorio por minuto. (Con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

OTRAS MODALIDADES DE HIPOXIA

HIPOXIA ANÉMICA

La hipoxia causada por anemia no es tan grave en reposo, a menos que la deficiencia de hemoglobina sea marcada, ya que el 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos aumenta. Sin embargo, los pacientes anémicos pueden tener dificultad considerable durante el ejercicio por la capacidad limitada para aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos activos (fig. 36-15).

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

En el organismo se forman pequeñas cantidades de monóxido de carbono (CO) y es probable que este gas funcione como mensajero químico en el cerebro y otros sitios; en mayores cantidades, es tóxico. Fuera del cuerpo, este compuesto se forma por la combustión incompleta del carbono. Los griegos y los romanos lo usaban para ejecutar criminales; hoy en día, genera más muertes que cualquier otro gas. La intoxicación por monóxido de carbono se ha vuelto menos frecuente en Estados Unidos desde que el gas natural, que no contiene monóxido de carbono, sustituyó a los gases artificiales, como el de carbón, que contiene grandes cantidades de este compuesto. Sin embargo, el escape de las máquinas a gasolina contiene 6% o más de monóxido de carbono.

Este último es tóxico pues reacciona con la hemoglobina para formar **carboxihemoglobina** (**COHb**), la cual no capta oxígeno (fig. 36-15). La intoxicación por monóxido de carbono a menudo se lista como una modalidad de hipoxia anémica porque la cantidad de hemoglobina que puede transportar oxígeno está reducida, pero el contenido total de hemoglobina en sangre no se modifica con el monóxido de carbono. La afinidad de la hemoglobina por este último es 210 veces mayor que su afinidad por oxígeno, y la carboxihemoglobina libera el monóxido de carbono muy despacio. Una dificultad adicional es que en presencia de carboxihemoglobina, la curva de disociación de la oxihemoglobina (HbO_2) restante se desvía a la izquierda, lo cual disminuye la cantidad de oxígeno liberado. Por esta razón, un sujeto anémico con 50% de la cantidad normal de oxihemoglobina puede realizar un trabajo moderado, mientras un individuo con reducción de oxihemoglobina al mismo nivel por la formación de carboxihemoglobina presenta una incapacidad grave.

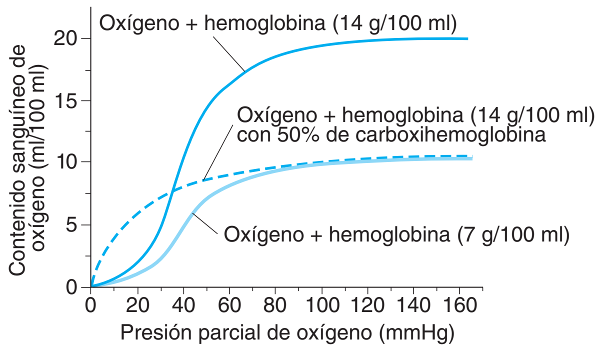


FIGURA 36-15 Efectos de la anemia y el monóxido de carbono (CO) en la unión de hemoglobina con oxígeno. Curva de disociación normal de oxihemoglobina (hemoglobina, 14 g/100 ml) comparada con anemia (hemoglobina, 7 g/100 ml) y con las curvas de disociación de oxihemoglobina en intoxicación con monóxido de carbono (50% de carboxihemoglobina). Nótese que la curva de intoxicación con monóxido de carbono se desvía a la izquierda en caso de anemia. (Con autorización de Leff AR, Schumacker PT: *Respiratory Physiology: Basics and Applications*. Saunders, 1993.)

Debido a la afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, la formación de carboxihemoglobina ocurre cuando la P_{CO} alveolar es mayor de 0.4 mmHg. Sin embargo, la cantidad de carboxihemoglobina formada depende de la duración de la exposición al monóxido de carbono, de la concentración de éste en el aire inspirado y de la ventilación alveolar.

El monóxido de carbono también es tóxico para los citocromos de los tejidos, pero la cantidad de CO necesaria de dicho compuesto para intoxicar los citocromos es 1 000 veces mayor que la dosis letal; por tanto, la toxicidad hística no participa en la intoxicación clínica por monóxido de carbono.

Los síntomas de intoxicación con este último son los de cualquier tipo de hipoxia, en especial cefalea y náusea, pero la estimulación respiratoria es baja, ya que en la sangre arterial, la P_{O_2} permanece normal; por esto, los quimiorreceptores carotídeos y aórticos no se estimulan. El color rojo cereza de la carboxihemoglobina es visible en piel, lechos ungueales y mucosas. La muerte se produce cuando cerca de 70 a 80% de la hemoglobina circulante se convierte en carboxihemoglobina. Los síntomas generados por la exposición crónica a concentraciones no letales de monóxido de carbono son los del daño cerebral progresivo, los cuales incluyen cambios mentales y, a veces, un estado similar al parkinsonismo.

El tratamiento de la intoxicación con monóxido de carbono consiste en terminación inmediata de la exposición y con apoyo ventilatorio adecuado, con respiración asistida en caso necesario. Es preferible la ventilación con oxígeno a aquélla con aire fresco, ya que el oxígeno acelera la disociación de la carboxihemoglobina. La oxigenación hiperbárica (véase más adelante) es útil en esta situación.

HIPOXIA POR HIPOPERFUSIÓN

La hipoxia por hipoperfusión, o hipoxia por estancamiento, se debe a la circulación lenta y es un problema en órganos, como riñones y corazón, durante el choque. El hígado y tal vez el cerebro se dañan con la hipoxia por hipoperfusión que hay en la insuficiencia cardiaca congestiva. El flujo sanguíneo pulmonar normal es muy alto y es necesaria la hipotensión prolongada para originar un daño significativo. No obstante, el colapso circulatorio prolongado puede ocasionar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS).

HIPOXIA HISTOTÓXICA

La hipoxia originada por la inhibición de los procesos oxidativos en los tejidos casi siempre es resultado de la intoxicación por cianuro. El cianuro inhibe la oxidasa de citocromo y tal vez otras enzimas. El tratamiento de dicha intoxicación incluye azul de metileno o nitritos; éstos actúan mediante la formación de **metahemoglobina**, la cual luego reacciona con el cianuro para formar **cianometahemoglobina**, un compuesto no tóxico. Por supuesto, la intensidad del tratamiento con tales sustancias está limitada por la cantidad de metahemoglobina que puede formarse de manera segura. La oxigenación hiperbárica también es útil.

RECUADRO CLÍNICO 36-5

Uso de oxígeno y su toxicidad potencial

Resulta interesante que aunque el oxígeno es necesario para la vida de los organismos aerobios, también es tóxico. De hecho, está demostrado que el oxígeno al 100% tiene efectos tóxicos, no sólo en animales, sino también en bacterias, hongos, células animales en cultivo y plantas. La toxicidad parece deberse a la generación de especies reactivas de oxígeno, incluidos el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Cuando se proporciona oxígeno al 80 a 100% en seres humanos por periodos de 8 h o más, las vías respiratorias se irritan, lo cual causa molestia retroesternal, congestión nasal, irritación faríngea y tos.

Algunos lactantes tratados con oxígeno por síndrome de insuficiencia respiratoria generan un trastorno caracterizado por quistes y densidades pulmonares (**displasia broncopulmonar**). Este síndrome quizá sea una manifestación de la toxicidad del oxígeno. Otra complicación en estos lactantes es la **retinopatía de la premadurez** (**fibroplasia retrolental**), que es la formación de tejido vascular opaco en los ojos que puede ocasionar alteraciones visuales graves. Los receptores retinianos maduran desde el centro a la periferia de la retina y utilizan cantidades considerables de oxígeno. Esto hace que la retina se vascularice de manera ordenada. El tratamiento con oxígeno antes que se complete la maduración, aporta el oxígeno necesario a los fotorreceptores y, por consiguiente, no se desarrolla el patrón vascular normal. La evidencia indica que este trastorno puede prevenirse o aminorarse con la administración de vitamina E, la cual genera un efecto antioxidante y, en animales, con inhibidores de la hormona del crecimiento.

La utilización de oxígeno al 100% a una presión alta acelera el inicio de la toxicidad por oxígeno, con la producción no sólo de irritación traqueobronquial, sino también de sacudidas musculares, “campanilleo” en los oídos, mareo, crisis convulsivas y coma. La velocidad a la cual surgen estos síntomas es proporcional a la presión con la que se administra el oxígeno; por ejemplo, a cuatro atmósferas, los síntomas aparecen en 50% de los sujetos en 30 min, en tanto a seis atmósferas, se observan crisis convulsivas en unos cuantos minutos.

Por otro lado, la exposición a oxígeno al 100% a una presión de dos a tres atmósferas aumenta el oxígeno disuelto en la sangre arterial hasta el punto que la presión arterial de oxígeno es mayor de 2 000 mmHg y, la de oxígeno en los tejidos, de 400 mmHg. Si la exposición se limita a 5 h o menos con estas presiones, no hay efectos tóxicos del oxígeno. Por tanto, el tratamiento con **oxígeno hiperbárico** en tanques cerrados se usa para tratar enfermedades en las cuales no puede lograrse la mejoría en la oxigenación de los tejidos de otra manera. Su valor está demostrado en la intoxicación por monóxido de carbono, lesión hística inducida por radiación, gangrena gaseosa, anemia por pérdida sanguínea muy grave, úlceras diabéticas en las piernas y otras heridas con cicatrización lenta, así como en el rescate de colgajos cutáneos e injertos en los que la circulación es marginal. También es el tratamiento principal en la enfermedad por descompresión y la embolia gaseosa.

En pacientes hipercápnicos con insuficiencia pulmonar grave, el nivel de dióxido de carbono puede ser tan alto que deprime la respiración en lugar de estimularla. Algunos de estos sujetos sólo mantienen la respiración porque los quimiorreceptores carotídeos y aórticos impulsan el centro respiratorio. Si se retira el impulso hipóxico con el suministro de oxígeno, la respiración podría detenerse. Durante la apnea resultante, la P_{O_2} arterial disminuye, pero tal vez la respiración no se reanude, ya que la P_{CO_2} deprime el centro respiratorio. Por consiguiente, en esta situación el tratamiento con oxígeno debe iniciarse con cuidado.

TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA CON OXÍGENO

La administración de mezclas gaseosas ricas en oxígeno tiene muy poco valor en la hipoxia por hipoperfusión, anémica o histotóxica porque lo único que puede lograrse de este modo es más oxígeno disuelto en la sangre arterial. Esto también se aplica a la hipoxia hipóxica debida a desviación de sangre venosa no oxigenada fuera de los pulmones. En otras modalidades de hipoxia hipóxica, el oxígeno es muy provechoso. Los regímenes terapéuticos con concentración de oxígeno menor de 100% son valiosos en las etapas aguda y crónica, y la utilización de oxígeno de esta forma de O_2 las 24 h del día durante dos años disminuye significativamente la mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La toxicidad y las medidas terapéuticas con oxígeno se describen en el recuadro clínico 36-5.

HIPERCAPNIA E HIPOCAPNIA

HIPERCAPNIA

Al principio, la retención de dióxido de carbono en el cuerpo (**hipercapnia**) estimula la respiración. La retención de mayores cantidades produce síntomas por depresión del sistema nervioso central: confusión, disminución de la agudeza sensorial y, al final, coma, depresión respiratoria y muerte. En pacientes con estos síntomas, la P_{CO_2} es muy elevada, existe acidosis respiratoria grave y el bicarbonato plasmático podría ser mayor de 40 meq/L. Se excretan grandes cantidades de bicarbonato, pero es más lo que se reabsorbe, lo cual eleva el bicarbonato plasmático y compensa de manera parcial la acidosis.

El dióxido de carbono es tanto más soluble comparado con el oxígeno, por lo cual la hipercapnia rara vez constituye un problema en pacientes con fibrosis pulmonar. Sin embargo, ésta aparece en la desigualdad entre ventilación y perfusión, y también cuando por cualquier razón la ventilación alveolar es inadecuada en las diversas presentaciones de la falla de bomba. Se exacerba cuando la producción de dióxido de carbono aumenta. Por ejemplo, en pacientes febriles hay incremento de 13% en la generación de dióxido de carbono por cada incremento de 1°C en la temperatura, y el consumo elevado de carbohidratos aumenta la producción de dióxido de carbono por la elevación del cociente respiratorio. En situaciones normales, la ventilación alveolar se incrementa y se espira el dióxido de carbono adicional, pero se acumula cuando se afecta la ventilación.

HIPOCAPNIA

La **hipocapnia** es resultado de la hiperventilación. Durante la hiperventilación voluntaria, la P_{CO_2} arterial cae de 40 hasta 15 mmHg, mientras la P_{O_2} se eleva hasta 120 o 140 mmHg. Los efectos más duraderos de la hipocapnia se observan en pacientes neuróticos con hiperventilación crónica. El flujo sanguíneo cerebral debe reducirse 30% o más por el efecto constrictor directo de la hipocapnia en los vasos cerebrales. La isquemia cerebral causa vahído, mareo y parestesias. La hipocapnia también aumenta el gasto cardiaco. Tiene efecto constrictor directo en muchos vasos periféricos, pero deprime el centro vasomotor, por lo que la presión sanguínea casi siempre permanece sin cambios o sólo se incrementa un poco.

Otras consecuencias de la hipocapnia se deben a la alcalosis respiratoria relacionada, el pH sanguíneo aumenta a 7.5 o 7.6. El nivel plasmático de bicarbonato es bajo, pero la reabsorción de bicarbonato disminuye por la inhibición de la secreción de ácido renal por la P_{CO_2} baja. El nivel plasmático total de calcio no cambia, pero el de Ca^{2+} iónico plasmático disminuye y las personas con hipocapnia presentan espasmo carpopedal, signo de Chvostek y otros signos de tetania.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias de la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en aire y en sangre dictan el flujo neto de oxígeno hacia la sangre y de dióxido de carbono fuera de la sangre en el sistema pulmonar. Sin embargo, este flujo se intensifica mucho por la propiedad de la hemoglobina para unirse con oxígeno y las reacciones químicas que aumentan el dióxido de carbono en sangre (p. ej., anhidrasa carbónica).
- La concentración de oxígeno en sangre depende de la cantidad disuelta (menor) y la porción unida (mayor) con la hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro subunidades y cada una puede unirse con oxígeno. La unión de la primera molécula de oxígeno con la hemoglobina aumenta la afinidad por la segunda molécula de oxígeno y este patrón se continúa hasta que se fijan cuatro moléculas de oxígeno. La unión de hemoglobina con oxígeno también depende del pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).
- El dióxido de carbono en sangre se convierte pronto en ácido carbónico por la actividad de la anhidrasa carbónica. El dióxido de carbono también forma con facilidad compuestos carbamino con las proteínas sanguíneas (incluida la hemoglobina). La pérdida neta rápida de dióxido de carbono permite que más de éste se disuelva en la sangre.
- El pH plasmático es de 7.4. El descenso en el pH plasmático se denomina acidosis y el aumento se llama alcalosis. Los cambios de ácido y base en sangre están controlados por las proteínas, incluida la hemoglobina, y sobre todo por el sistema amortiguador ácido carbónico-bicarbonato. Este sistema es eficaz porque el dióxido de carbono disuelto puede controlarse con la respiración.
- Un cambio pequeño en la P_{CO_2} arterial debido a la disminución ventilatoria causa acidosis respiratoria. Un cambio breve en la P_{CO_2} a causa del aumento en la ventilación produce alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica aparece cuando se agregan ácidos fuertes a la sangre, y la alcalosis metabólica surge cuando se agregan bases fuertes (o si se pierden ácidos fuertes) de la sangre.
- La compensación respiratoria de la acidosis o la alcalosis implica cambios respiratorios rápidos. Estos cambios modifican de manera efectiva la P_{CO_2} en el plasma. Los mecanismos de compensación renal son mucho más lentos e incluyen secreción de hidrogeniones o reabsorción de bicarbonato.
- La hipoxia es la deficiencia de oxígeno en los tejidos; ella tiene fuertes consecuencias en los ámbitos celular, hístico y orgánico; puede alterar los factores de transcripción celular y, por tanto, la expresión de proteínas; es capaz de modificar con rapidez la función cerebral y generar síntomas similares a los del alcohol (p. ej., mareo, alteración de la función mental, somnolencia, cefalea), y quizás afecte la ventilación. La hipoxia a largo plazo puede producir muertes celular e hística.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La mayor parte del dióxido de carbono transportado en la sangre
   A) está disuelto en el plasma
   B) se encuentra en compuestos carbamino formados a partir de las proteínas plasmáticas
   C) se halla en compuestos carbamino formados a partir de hemoglobina
   D) está unido con cloro
   E) se encuentra en el bicarbonato

2. ¿Cuál de los siguientes tiene el mayor efecto en la propiedad de la sangre para transportar oxígeno?
   A) capacidad de la sangre para disolver el oxígeno
   B) cantidad de hemoglobina en la sangre
   C) el pH plasmático
   D) contenido de dióxido de carbono de los eritrocitos
   E) temperatura sanguínea

3. ¿Cuál de las siguientes *no* es verdad acerca del sistema siguiente?
   $CO_2 + H_2O \overset{1}{\rightleftarrows} H_2CO_3 \overset{2}{\rightleftarrows} H^+ + HCO_3^-$
   A) la reacción 1 está catalizada por la anhidrasa carbónica
   B) a causa de la reacción 2, el pH sanguíneo disminuye durante la pausa respiratoria
   C) la reacción 1 ocurre en los riñones
   D) la reacción 1 ocurre sobre todo en el plasma
   E) las reacciones fluyen a la izquierda cuando hay exceso de hidrogeniones en los tejidos

4. La acidosis respiratoria descompensada difiere de la acidosis metabólica descompensada en que
   A) el cambio del pH plasmático siempre es mayor en la acidosis respiratoria descompensada que en la acidosis metabólica descompensada
   B) no hay mecanismos de compensación para la acidosis respiratoria, mientras que existe compensación para la acidosis metabólica
   C) la acidosis respiratoria descompensada implica cambios en la concentración de bicarbonato ($[HCO_3^-]$) plasmática, en tanto la dicha concentración no cambia en la acidosis metabólica descompensada
   D) la acidosis respiratoria descompensada se relaciona con un cambio en la P_{CO_2}, mientras la acidosis metabólica descompensada ocurre a lo largo de la línea isobárica de la P_{CO_2}

5. El aporte de oxígeno a los tejidos se reduciría en mayor medida en
   A) un sujeto normal que respira oxígeno al 100% en la cima del Monte Everest
   B) una persona normal que corre un maratón al nivel del mar
   C) un paciente con intoxicación por monóxido de carbono
   D) un individuo que ingirió cianuro
   E) un paciente con acidosis metabólica moderada

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, et al (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 2001;345:107.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Levitzky, MG: *Pulmonary Physiology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2007.

Prisk GK, Paiva M, West JB (editors): *Gravity and the Lung: Lessons from Micrography*. Marcel Dekker, 2001.

Voelkel NF: High-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 2002; 346:1607.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

CAPÍTULO

37

Regulación de la respiración

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Localizar el complejo pre-Bötzinger y describir su función en la producción de la respiración espontánea.
- Identificar la ubicación y las funciones probables de los grupos dorsal y ventral de las neuronas respiratorias, el centro neumotorácico y el centro apnéusico en el tallo encefálico.
- Listar las funciones respiratorias específicas de los nervios vagos y los receptores respiratorios en el cuerpo carotídeo, el cuerpo aórtico y la superficie ventral del bulbo raquídeo.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias al aumento de las concentraciones de dióxido de carbono (CO_2) en el aire inspirado.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias a las concentraciones bajas de oxígeno (O_2) en el aire inspirado.
- Describir los efectos de cada uno de los factores no químicos que influyen en la respiración.
- Describir los efectos del ejercicio en la ventilación y el intercambio de oxígeno en los tejidos.
- Definir la respiración periódica y explicar su ocurrencia en varios estados patológicos.

INTRODUCCIÓN

La respiración espontánea surge por las descargas rítmicas de las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. Esta descarga depende por completo de impulsos nerviosos del cerebro; la respiración se detiene si la médula espinal se corta por arriba del origen de los nervios frénicos. Las descargas rítmicas del cerebro que producen la respiración están reguladas por modificaciones en la P_{O_2}, P_{CO_2} y la concentración de hidrogeniones (H^+), y este control químico de la respiración está complementado por varias influencias no químicas. En este capítulo, se describen las bases fisiológicas de estos fenómenos.

CONTROL NERVIOSO DE LA RESPIRACIÓN

SISTEMAS DE CONTROL

Dos mecanismos nerviosos separados regulan la respiración. Uno está encargado del control voluntario y, el otro, del automático. El sistema voluntario se halla en la corteza cerebral y envía impulsos a las neuronas motoras respiratorias mediante los haces corticoespinales. El sistema automático está impulsado por un grupo de células marcapaso en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estas células activan neuronas motoras en la médula espinal cervical y torácica que inervan los músculos respiratorios. Los de la médula cervical estimulan el diafragma mediante los nervios frénicos y, los de la médula torácica, hacen lo propio con los músculos intercostales externos. Sin embargo, los impulsos también llegan a la inervación de los músculos intercostales internos y otros músculos espiratorios.

Las neuronas motoras que llegan a los músculos espiratorios se inhiben cuando se activan las que inervan los músculos inspiratorios y viceversa. Aunque los reflejos espinales contribuyen a tal **inervación recíproca**, ésta se debe sobre todo a la actividad de las vías descendentes. Los impulsos de dichas vías descendentes excitan a los agonistas e inhiben a los antagonistas. La única excepción a la inhibición recíproca es una ligera actividad en los

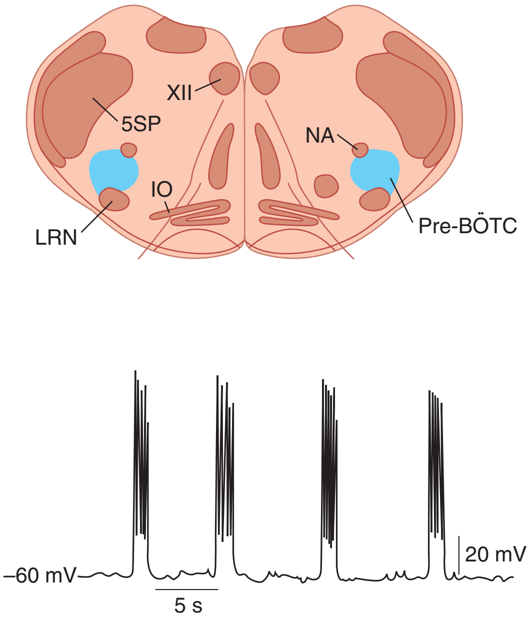


FIGURA 37-1 **Células marcapaso en el complejo pre-Bötzinger (pre-BÖTC). Arriba:** diagrama anatómico del pre-BÖTC de una rata en etapa neonatal. **Abajo:** muestra del trazo de descargas rítmicas de las neuronas en el complejo pre-Bötzinger de un corte cerebral de rata neonatal. IO, oliva inferior; LRN, núcleo reticular lateral; NA, núcleo ambiguo; XII, núcleo del XII par craneal; 5SP, núcleo espinal del nervio trigémino. (Modificada de Feldman JC, Gray PA: Sighs and gasps in a dish. Nat Neurosci 2000;3:531.)

axones frénicos durante un periodo corto después de la inspiración. En apariencia, la función de esta eferencia posinspiratoria es frenar la recuperación elástica de los pulmones y suavizar la respiración.

SISTEMAS BULBARES

Los principales componentes del **generador del patrón de control respiratorio** encargados de la respiración automática se localizan en el bulbo raquídeo. La respiración rítmica se inicia en un pequeño grupo de células marcapaso acopladas mediante sinapsis en el **complejo pre-Bötzinger** (pre-BÖTC) a ambos lados de la médula, entre el núcleo ambiguo y el núcleo reticular lateral (fig. 37-1). Estas neuronas descargan de manera rítmica y generan descargas rítmicas en las neuronas motoras frénicas, las cuales se abolen con la sección entre el complejo pre-Bötzinger y estas neuronas motoras. Asimismo, ellas establecen contacto con los núcleos hipoglosos, y la lengua participa en la regulación de la resistencia de la vía respiratoria.

Las neuronas del complejo pre-Bötzinger producen descargas rítmicas en preparaciones de cortes cerebrales *in vitro* y, si las secciones sufren hipoxia, la descarga cambia a una relacionada con el jadeo. La adición de cadmio a estos cortes cerebrales causa patrones ocasionales de descarga parecidos a suspiros. Estas neuronas tienen receptores NK1 y opioides μ e, *in vivo*, la sustancia P estimula la respiración, pero los opioides la inhiben. La depresión respiratoria es un efecto colateral que limita el uso de los opioides en el tratamiento del dolor. Sin embargo, hoy se sabe que existen receptores $5HT_4$ en el complejo pre-Bötzinger, y el tratamiento con agonistas $5HT_4$ bloquea el efecto inhibidor de los opioides en la respiración en animales de experimentación, sin bloquear su efecto analgésico.

Además, se conocen grupos dorsal y ventral de neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo (fig. 37-2). No obstante, las lesiones de estas neuronas no suprimen la actividad respiratoria; en apariencia, éstas se proyectan a las neuronas marcapaso pre-Bötzinger.

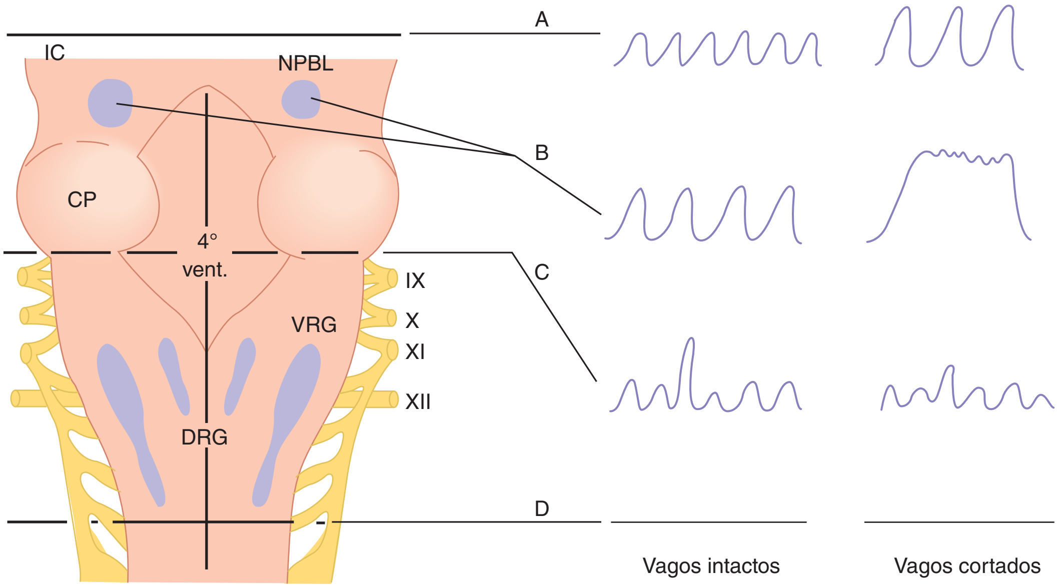


FIGURA 37-2 **Neuronas respiratorias en el tallo encefálico.** Vista dorsal del tallo encefálico; se retiró el cerebelo. Se muestran los efectos de varias lesiones y secciones del tallo encefálico; los trazos del espirómetro a la derecha indican la profundidad y la frecuencia respiratorias. Si se introduce una lesión en D, la respiración cesa. Se muestran los efectos de cortes más altos, con y sin sección de nervios vagos (véase el texto para obtener detalles). DRG, grupo dorsal de neuronas respiratorias; VRG, grupo ventral de neuronas respiratorias; NPBL, núcleo parabraquial (centro neumotáxico); 4° vent., cuarto ventrículo; IC, colículo inferior; CP, pedúnculo cerebelar medio. Los números romanos identifican los pares craneales. (Modificada a partir de Mitchell RA, Berger A: State of the art: Review of neural regulation of respiration. Am Rev Respir Dis 1975;111:206.)

INFLUENCIAS PONTINAS Y VAGALES

Aunque la descarga rítmica de las neuronas bulbares encargadas de la respiración es espontánea, se modifica por influencia de neuronas en la protuberancia y las aferentes del vago provenientes de receptores en las vías respiratorias y los pulmones. Un área conocida como **centro neumotáxico** en los núcleos parabraquial medial y de Kölliker-Fuse de la región dorsolateral de la protuberancia contiene neuronas que se activan durante la inspiración y otras que lo hacen en el curso de la espiración. Cuando esta área se daña, la respiración se vuelve más lenta y el volumen por latido aumenta; cuando los nervios vagos también se cortan en animales anestesiados, ocurren espasmos inspiratorios prolongados semejantes a la pausa respiratoria (**apneusia**; sección B, fig. 37-2). Se desconoce la función normal del centro neumotáxico, pero tal vez participe en el cambio entre la inspiración y la espiración.

El estiramiento de los pulmones durante la inspiración inicia impulsos en las fibras vagales pulmonares aferentes. Estos impulsos inhiben la descarga inspiratoria. Por esta razón, la profundidad de la inspiración se incrementa después de la vagotomía (fig. 37-2) y hay apneusia cuando se cortan los nervios vagos después del daño al centro neumotáxico. La actividad de la retroalimentación vagal no altera la velocidad de elevación de la actividad nerviosa en las neuronas motoras respiratorias (fig. 37-3).

Si la actividad de las neuronas inspiratorias aumenta en animales intactos, se incrementa la frecuencia y la profundidad de la respiración. Dicha profundidad se eleva porque los pulmones se estiran en mayor medida antes que la magnitud de la actividad vagal y del centro neumotáxico sea suficiente para contrarrestar la descarga más intensa de las neuronas inspiratorias. La frecuencia respiratoria aumenta porque la posdescarga de las aferentes vagales y tal vez las neumotáxicas hacia el bulbo raquídeo se contrarresta con rapidez.

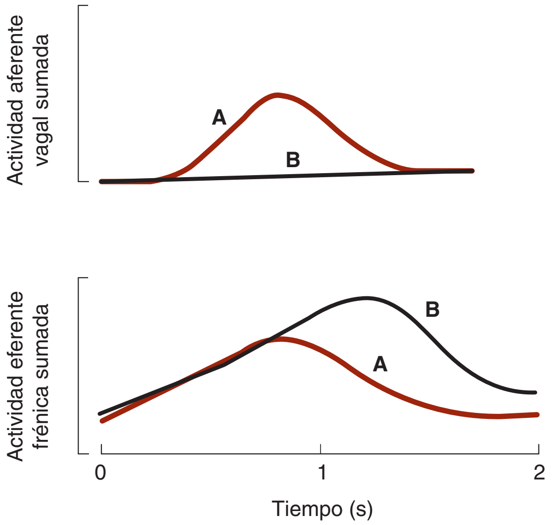


FIGURA 37-3 Las fibras vagales aferentes inhiben la descarga respiratoria. Registros superpuestos de dos respiraciones: (**A**) con y (**B**) sin actividad aferente vagal de retroalimentación de los receptores de estiramiento en los pulmones. Nótese que la velocidad de incremento en la actividad del nervio frénico que llega al diagrama no se modifica, pero la descarga se prolonga en ausencia de señales vagales.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA

Un incremento en la P_{CO_2} o la concentración de hidrogeniones en sangre arterial, o un descenso de la P_{O_2} aumenta el grado de actividad de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo; los cambios en sentido contrario tienen efecto inhibidor. Los efectos de las variaciones en la química sanguínea sobre la ventilación están mediados por los **quimiorreceptores** respiratorios, los cuerpos carotídeos y aórticos, así como los grupos de células en el bulbo raquídeo y en otros sitios sensibles a los cambios en la química sanguínea. Se inician los impulsos que estimulan el centro respiratorio. A esto se superpone el **control químico de la respiración** básico, otras aferentes aportan controles no químicos que afectan la respiración en situaciones particulares (cuadro 37-1).

CONTROL QUÍMICO DE LA RESPIRACIÓN

Los mecanismos reguladores químicos ajustan la ventilación de tal manera que en estados normales, la P_{CO_2} alveolar se mantiene constante, se combaten los efectos del exceso de hidrogeniones en sangre y la P_{O_2} se eleva cuando disminuye a un nivel que pudiera ser peligroso. El volumen respiratorio por minuto es proporcional a la tasa metabólica, pero el vínculo entre el metabolismo y la ventilación es el dióxido de carbono, no el oxígeno. Los receptores de los cuerpos carotídeos y aórticos se estimulan por el aumento de la P_{CO_2} o la concentración de hidrogeniones en la sangre arterial, o por el descenso de la P_{O_2}. Después de la desnervación de los quimiorreceptores carotídeos, se suprime la respuesta a un decremento en la P_{O_2}; el efecto predominante de la hipoxia después de la desnervación de los cuerpos carotídeos es una depresión directa del centro respiratorio. La respuesta a los cambios en la concentración sanguínea arterial de hidrogeniones en el intervalo de pH de 7.3 a 7.5 también se destruye, aunque los cambios más intensos pueden tener algún efecto. Por otro lado, la reacción a los cambios en la P_{CO_2} arterial sólo se altera un poco; ella se reduce no más de 30 a 35%.

CUADRO 37-1 Estímulos que afectan al centro respiratorio

Control químico
CO_2 (mediante concentración de H^+ en LCR y líquido intersticial cerebral)
O_2 e H^+ (mediante los cuerpos carotídeos y aórticos)
Control no químico
Aferentes vagales de receptores en las vías respiratorias y pulmones
Aferentes de la protuberancia, el hipotálamo y el sistema límbico
Aferentes de propioceptores
Aferentes de barorreceptores: arteriales, auriculares, ventriculares, pulmonares

CO_2, dióxido de carbono; H^+, hidrogeniones; LCR, líquido cefalorraquídeo; O_2, oxígeno.

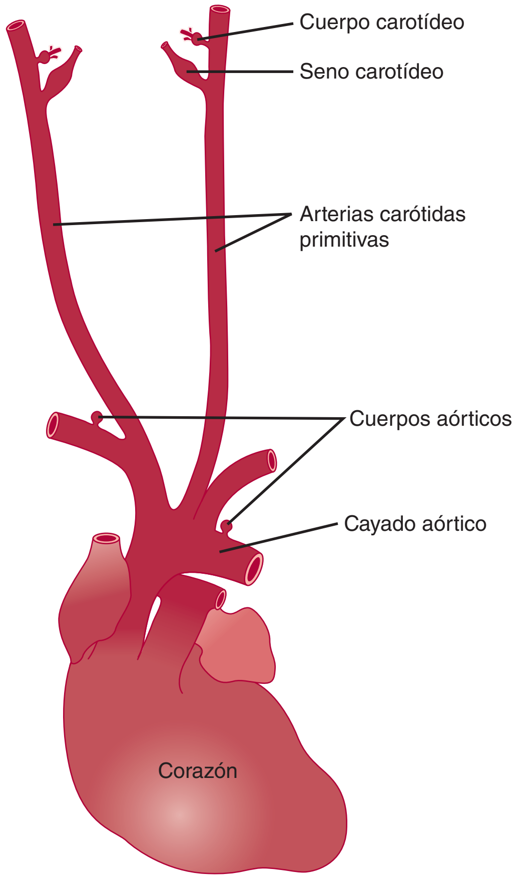


FIGURA 37-4 **Ubicación de los cuerpos carotídeos y aórticos.** Los cuerpos carotídeos están situados cerca de un barorreceptor arterial mayor, el seno carotídeo. Se muestran dos cuerpos aórticos cerca del cayado aórtico.

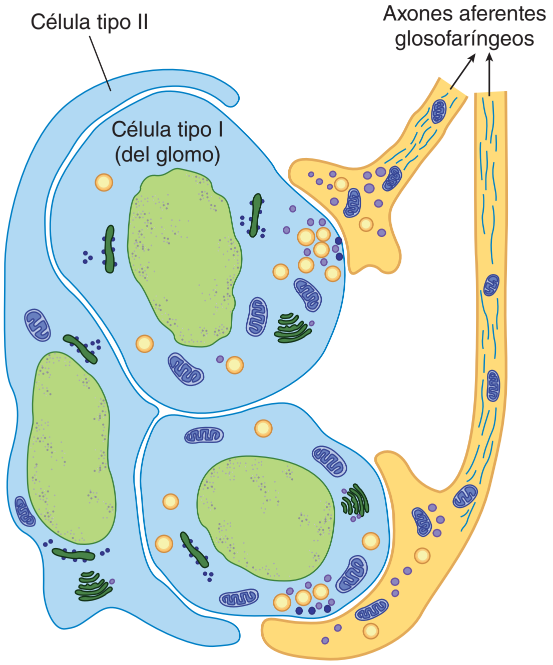


FIGURA 37-5 **Organización del cuerpo carotídeo.** Las células tipo I (del glomo) contienen catecolaminas. Cuando se exponen a la hipoxia, liberan sus catecolaminas, que estimulan las terminaciones cóncavas de las fibras nerviosas del seno carotídeo en el nervio glosofaríngeo. Las células tipo II similares a las gliales rodean a las células tipo I; es probable que éstas tengan función de soporte.

CUERPOS CAROTÍDEOS Y AÓRTICOS

Hay un cuerpo carotídeo cerca de la bifurcación carotídea en ambos lados, y casi siempre se observan dos o más cuerpos aórticos cerca del cayado aórtico (fig. 37-4). Cada cuerpo (**glomo**) carotídeo y aórtico contiene islas de dos tipos de células: I y II, las cuales se encuentran rodeadas por capilares sinusoidales fenestrados. Las **células del glomo** o tipo I están muy relacionadas con terminaciones cóncavas en los nervios aferentes (fig. 37-5). Las células del glomo se parecen a las células cromafines suprarenales; presentan densos gránulos centrales que contienen catecolaminas, las cuales se liberan por la exposición a hipoxia y cianuro. Las células se estimulan por la hipoxia y parece que el principal transmisor es la dopamina, la cual estimula las terminaciones nerviosas mediante los receptores D_2. Las células tipo II son parecidas a las gliales, y cada una rodea a cuatro a seis células tipo I. Quizá su función es de sostén.

Fuera de la cápsula de cada cuerpo, las fibras nerviosas adquieren una vaina de mielina, pero sólo miden 2 a 5 μm de diámetro y conducen a una velocidad relativamente lenta de 7 a 12 m/s. Las aferentes de los cuerpos carotídeos ascienden al bulbo raquídeo por el seno carotídeo y los nervios glosofaríngeos; las células de los cuerpos aórticos ascienden por los vagos. Los estudios en los cuales se aísla un cuerpo carotídeo y se perfunde mientras se registra la actividad de sus fibras nerviosas aferentes, muestran la aparición de un aumento gradual en el tránsito de los impulsos de estas fibras aferentes conforme disminuye la P_{O_2} o aumenta la P_{CO_2} de tales fibras aferentes (fig. 37-6).

Las células del glomo tipo I tienen conductos de potasio sensibles al oxígeno, cuya conductancia se reduce en proporción al grado de hipoxia al cual se exponen. Esto disminuye la salida de iones potasio (K^+), despolariza la célula e induce entrada de iones calcio (Ca^{2+}), sobre todo por los conductos de calcio tipo L. La entrada de calcio inicia potenciales de acción y liberación de transmisor, con la excitación subsiguiente de las terminaciones nerviosas aferentes. El músculo liso de las arterias pulmonares posee similares conductos de potasio sensibles al

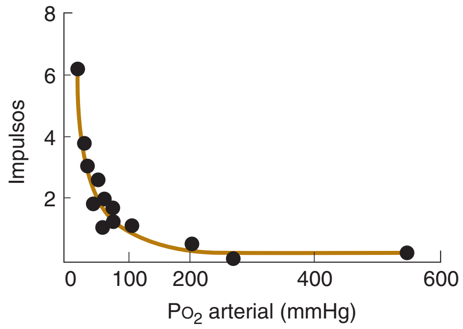


FIGURA 37-6 **Efecto de la P_{CO_2} en las descargas del nervio aferente.** Se grafica la velocidad de descarga de una sola fibra aferente del cuerpo carotídeo con varias P_{O_2} (círculos) y se adapta a una línea. Se observa aumento marcado en la velocidad de descarga conforme la P_{O_2} cae por debajo de los niveles de reposo normales (o sea, cerca de 100 mmHg). (Por cortesía de S. Sampson.)

oxígeno, que median la vasoconstricción causada por hipoxia. Esto contrasta con las arterias sistémicas, las cuales contienen conductos de potasio dependientes de trifosfato de adenosina (ATP); ellos hacen posible mayor salida de iones potasio con la hipoxia y, por consiguiente, inducen vasodilatación en lugar de vasoconstricción.

El flujo sanguíneo de cada 2 mg del cuerpo carotídeo es cercano a 0.04 ml/min, o 2 000 ml/100 g de tejido por minuto, en comparación con un flujo sanguíneo de 54 ml o 420 ml por 100 g/min en el cerebro y los riñones, respectivamente. Como el flujo sanguíneo por unidad de tejido es enorme, las necesidades de oxígeno de las células pueden satisfacerse en gran medida con el mero oxígeno disuelto. Por tanto, los receptores no se estimulan en estados patológicos, como anemia o intoxicación por monóxido de carbono, en los cuales la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre que llega a los receptores suele ser normal, aunque el oxígeno combinado en la sangre esté muy disminuido. Los receptores se estimulan cuando la Po_2 arterial es baja y si disminuye la cantidad de oxígeno que llega a los receptores por unidad de tiempo a causa de estasis vascular. También el cianuro genera estimulación potente, ya que impide la utilización del oxígeno en los tejidos. En dosis suficientes, la nicotina y la lobelina activan los quimiorreceptores. Asimismo, hay informes de que la infusión de potasio aumenta la velocidad de descarga en las aferentes de los quimiorreceptores, y este incremento tal vez contribuya a la hiperpnea inducida por el ejercicio.

Por su ubicación anatómica, los cuerpos aórticos no se han estudiado con tanto detalle como los carotídeos. Es probable que sus respuestas sean similares, pero de menor magnitud. En seres humanos con extirpación de los cuerpos carotídeos, pero con los aórticos intactos, las respuestas son las mismas comparadas con la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos en animales: poco cambio de la ventilación en reposo, pero pérdida de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y reacción ventilatoria al dióxido de carbono reducida 30%.

En las vías respiratorias, se encuentran los cuerpos neuroepiteliales, compuestos por cúmulos inervados de células que contienen amina. Estas células tienen una corriente de potasio ionizado hacia el exterior que se reduce con la hipoxia, lo cual se esperaría que generara despolarización. Sin embargo, se desconoce la función de estas células sensibles a la hipoxia porque, como se indicó antes, la eliminación de los cuerpos carotídeos solos elimina la respuesta respiratoria a la hipoxia.

QUIMIORRECEPTORES EN EL TALLO ENCEFÁLICO

Los quimiorreceptores que median la hiperventilación producida por aumentos en la Pco_2 arterial después de la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos, se localizan en el bulbo raquídeo y, por consiguiente, se llaman **quimiorreceptores bulbares**. Están separados de las neuronas respiratorias dorsales y ventrales, y se sitúan en la superficie ventral del bulbo raquídeo (fig. 37-7). La evidencia reciente indica que los quimiorreceptores adicionales se encuentran en la vecindad del núcleo del haz solitario, el locus cerúleo y el hipotálamo.

Los quimiorreceptores vigilan la concentración de hidrogeniones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), incluido el líquido intersticial cerebral. El dióxido de carbono penetra con facilidad las membranas, también la barrera hematoencefálica, en tanto los hidrogeniones y el bicarbonato (HCO_3^-) las atraviesan despacio. El dióxido de carbono que ingresa al cerebro y al líquido cefalorraquídeo se hidrata pronto. El $\mathrm{H}_2\mathrm{CO}_3$ se disocia, por lo que la concentración local de hidrogeniones se eleva. La concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral es paralela a la Pco_2 arterial. Los cambios experimentales en la Pco_2 del líquido cefalorraquídeo tienen efectos menores y variables en la respiración, siempre que la concentración de hidrogeniones se mantenga constante, pero cualquier incremento en dicha concentración en el líquido cefalorraquídeo estimula la respiración. La magnitud de la estimulación es proporcional al aumento en la concentración de hidrogeniones. Por tanto, los efectos del dióxido de carbono en la respiración se deben sobre todo a su desplazamiento hacia el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral, donde aumenta la cifra de hidrogeniones y estimula los receptores sensibles a los iones hidrógeno.

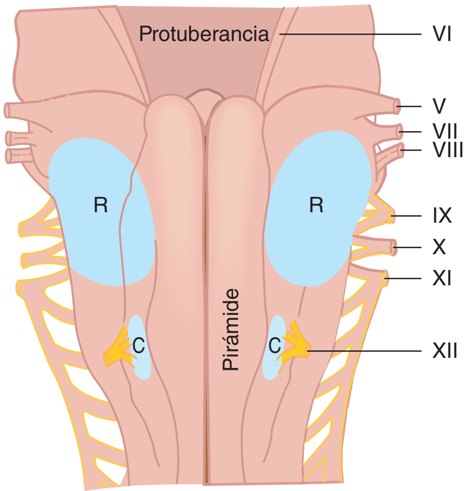


FIGURA 37-7 **Áreas quimiosensibles rostral (R) y caudal (C) en la superficie ventral del bulbo raquídeo.**

RESPUESTAS VENTILATORIAS A LOS CAMBIOS EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

En la acidosis metabólica generada, por ejemplo por acumulación de cuerpos cetónicos ácidos en la circulación de pacientes diabéticos, existe una estimulación respiratoria pronunciada (respiración de Kussmaul). La hiperventilación disminuye la Pco_2 alveolar ("expulsa el dióxido de carbono") y así produce un descenso compensador en la concentración sanguínea de hidrogeniones. Por el contrario, en la alcalosis metabólica causada, por ejemplo, por el vómito prolongado con pérdida de ácido clorhídrico, la ventilación se deprime y la Pco_2 se eleva, lo cual incrementa la concentración de hidrogeniones hacia el valor normal. Si hay un aumento ventilatorio que no se deba al aumento de la concentración arterial de hidrogeniones, la caída de la Pco_2 reduce la concentración de éstos por debajo de lo normal (**alcalosis respiratoria**); por el contrario, la hipoventilación que no es consecutiva al decremento de la cifra plasmática de hidrogeniones, causa **acidosis respiratoria.**

RESPUESTAS VENTILATORIAS AL DIÓXIDO DE CARBONO

La P_{CO_2} arterial normal se conserva en 40 mmHg. Cuando la P_{CO_2} arterial se eleva a causa del aumento en el metabolismo, se estimula la ventilación y se incrementa la velocidad de excreción pulmonar de dióxido de carbono hasta que la P_{CO_2} se normaliza, lo cual termina con el estímulo. La operación de este mecanismo de retroalimentación conserva la excreción y la producción de dióxido de carbono en equilibrio.

Cuando se inhala una mezcla de gas que contiene CO_2, la presión alveolar de este compuesto se eleva, lo cual aumenta la P_{CO_2} arterial y estimula la ventilación en cuanto la sangre que contiene más dióxido de carbono llega al bulbo raquídeo. La eliminación de este último gas se incrementa y la P_{CO_2} alveolar regresa a la normalidad. Por esta razón, las elevaciones grandes en la P_{CO_2} del gas inspirado (p. ej., 15 mmHg) generan aumentos relativamente pequeños en la P_{CO_2} alveolar (p. ej., 3 mmHg). Sin embargo, esta última no regresa a lo normal y se alcanza un nuevo equilibrio en el que ella se encuentra un poco alta y la hiperventilación persiste, siempre que se inhale dióxido de carbono. La relación lineal entre el volumen respiratorio por minuto y la P_{CO_2} alveolar se muestra en la figura 37-8.

Por supuesto que esta linealidad tiene un límite superior. Cuando la P_{CO_2} del gas inspirado está cerca de la P_{CO_2} alveolar, la eliminación de este gas se vuelve difícil. Cuando el contenido de dióxido de carbono en el gas inspirado es mayor de 7%, las P_{CO_2} alveolar y arterial empiezan a incrementarse de manera súbita a pesar de la hiperventilación. La acumulación resultante de dióxido de carbono en el organismo (**hipercapnia**) deprime al sistema nervioso central, incluido el centro respiratorio; ocurre cefalea, confusión y, al final, coma (**narcosis por dióxido de carbono**).

RESPUESTA VENTILATORIA A LA FALTA DE OXÍGENO

Si el contenido de oxígeno del aire inspirado disminuye, el volumen ventilatorio por minuto aumenta. La estimulación es ligera cuando la P_{O_2} en el aire inspirado es mayor de 60 mmHg y sólo hay una estimulación marcada con cifras menores de P_{O_2} (fig. 37-9). Sin embargo, cualquier disminución en la P_{O_2} arterial por debajo de 100 mmHg origina incremento en la descarga de los nervios de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico. Hay dos razones por las que este incremento en el tránsito de impulsos no aumenta la ventilación en cualquier medida en personas normales, hasta que la P_{O_2} es menor de 60 mmHg. Como la hemoglobina es un ácido más débil que la oxihemoglobina (HbO_2), existe un leve descenso en la concentración de hidrogeniones en sangre arterial cuando la P_{O_2} arterial se halla menos saturada con oxígeno. El decremento en la concentración de hidrogeniones tiende a inhibir la respiración. Además, cualquier incremento en la ventilación que ocurra reduce la P_{CO_2} alveolar, y esto también tiende a impedir la respiración. Por tanto, los efectos estimulantes de la hipoxia en la ventilación no son muy manifiestos hasta que se tornan lo bastante fuertes para rebasar los

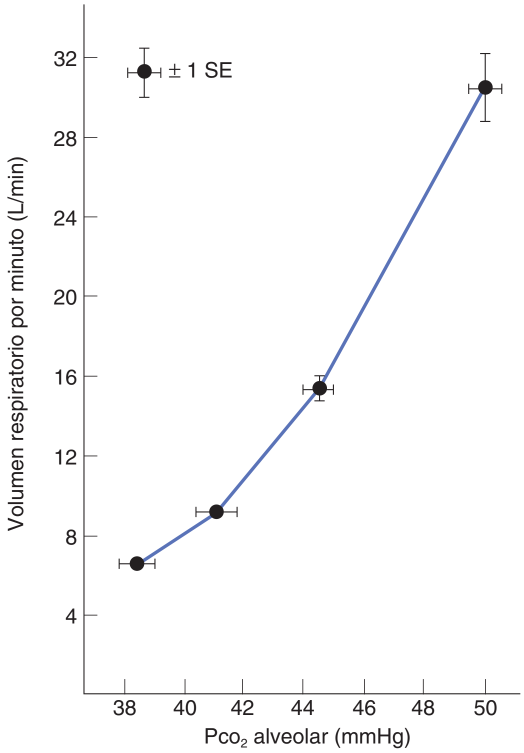


FIGURA 37-8 Respuestas de sujetos normales a la inhalación de oxígeno (O_2) y 2, 4 y 6% de dióxido de carbono (CO_2). El aumento relativamente lineal en el volumen respiratorio por minuto como respuesta al dióxido de carbono elevado se debe a un aumento tanto en la profundidad como en la frecuencia respiratoria. (Con autorización de Lambertsen CJ. En: *Medical Physiology*, 13th ed. Mountcastle VB [ed.]. Mosby, 1974.)

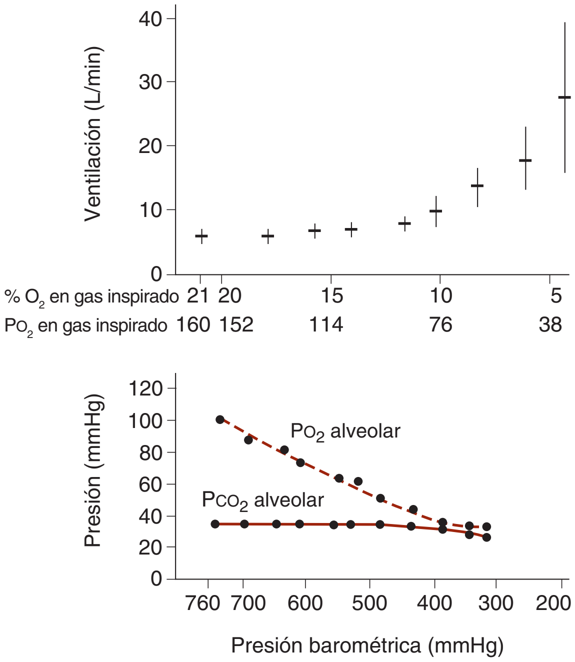


FIGURA 37-9 Arriba: volumen respiratorio por minuto promedio durante la primera media hora después de exposición a gases que contienen diversas cantidades de oxígeno (O_2). Hay cambios marcados en la ventilación con valores de P_{O_2} menores de 60 mmHg. En cada caso, la línea horizontal indica la media; la barra vertical señala una desviación estándar. **Abajo:** valores de P_{O_2} y P_{CO_2} alveolares cuando se respira aire a diversas presiones barométricas. Las dos gráficas están alineadas para que la P_{O_2} de las mezclas inspiradas de gases en la gráfica superior corresponda con la P_{O_2} con varias presiones barométricas en la gráfica inferior. (Cortesía de RH Kellogg.)

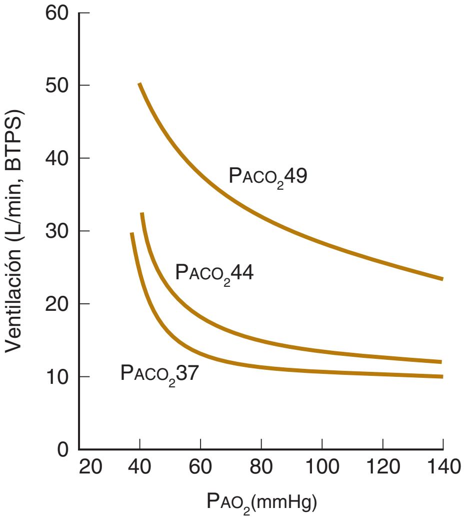


FIGURA 37-10 **Ventilación con varios valores de Po$_2$ alveolar cuando la Pco$_2$ se mantiene constante en 49, 44 o 37 mmHg.** Nótese el efecto drástico de la Po$_2$ en la respuesta ventilatoria cuando la Pco$_2$ se incrementa por arriba de lo normal. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua. (Datos de Loeschke HH y Gertz KH.)

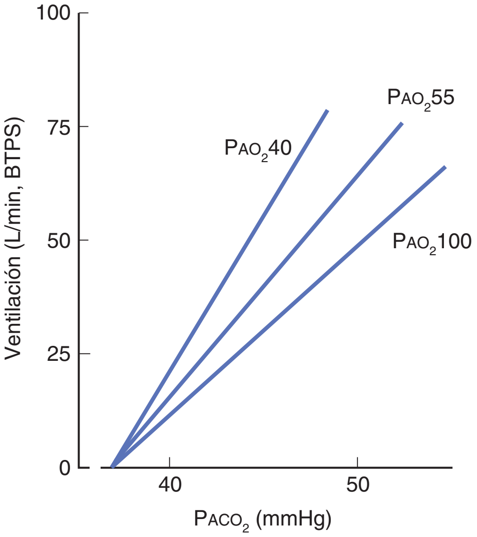


FIGURA 37-11 **Desplegado de líneas que muestra las curvas de respuesta de dióxido de carbono (CO$_2$) con varios valores fijos de Po$_2$ alveolar**. La PAO$_2$ baja produce una respuesta más sensible a la PACO$_2$. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua.

efectos inhibidores contrarios de un declive en la concentración arterial de hidrogeniones y la Pco$_2$.

En la figura 37-10, se muestran los efectos ventilatorios del descenso de la Po$_2$ alveolar mientras se conserva constante la Pco$_2$ alveolar. Cuando esta última se estabiliza en un nivel de 2 a 3 mmHg por arriba de lo normal, existe una relación inversa entre la ventilación y la Po$_2$ alveolar, incluso en el intervalo de 90 a 110 mmHg, pero cuando la Pco$_2$ alveolar se fija en valores menores de lo normal, la hipoxia no estimula la ventilación hasta que la Po$_2$ alveolar caiga por debajo de 60 mm de mercurio.

EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA CURVA DE RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Cuando se realiza el experimento contrario; o sea, cuando la Po$_2$ se mantiene constante mientras se prueba la respuesta a cantidades variables de dióxido de carbono inspirado, se obtiene una reacción lineal (fig. 37-11). Si se valora la respuesta de dióxido de carbono a distintos valores fijos de Po$_2$, la pendiente de la curva de respuesta cambia, se hace más marcada si disminuye la Po$_2$ alveolar. En otras palabras, la hipoxia vuelve al individuo más sensible a los aumentos en la Pco$_2$ arterial. Sin embargo, no se modifica el nivel de Pco$_2$ alveolar en el cual las curvas de la figura 37-11 se cruzan. En la persona normal, esta cifra umbral está justo debajo de la Pco$_2$ alveolar normal, lo cual indica que en condiciones habituales hay un "impulso del dióxido de carbono" ligero, pero definitivo, en el área respiratoria.

EFECTO DE LOS HIDROGENIONES EN LA RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Los efectos estimulantes de los hidrogeniones y el dióxido de carbono en la respiración parecen ser aditivos y no complejamente interrelacionados, como los de dióxido de carbono y el oxígeno. En la acidosis metabólica, las curvas de respuesta a dióxido de carbono son similares a las de la figura 37-11, salvo que se desvían a la izquierda. En otras palabras, aparece una estimulación respiratoria de la misma magnitud con cifras arteriales más bajas de Pco$_2$. Se calcula que la curva de respuesta del dióxido de carbono se desvía 0.8 mmHg a la izquierda por cada nanomol de aumento en los hidrogeniones arterial. Se elimina cerca de 40% de la reacción ventilatoria al dióxido de carbono si se previene el aumento del hidrogenión arterial causado por este gas. Como se indicó antes, tal vez el 60% restante se deba al efecto del dióxido de carbono en el líquido espinal o a la concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral.

PAUSA RESPIRATORIA

La respiración puede inhibirse de manera voluntaria por algún tiempo, pero al final se vence el control voluntario. El punto en el que la respiración ya no puede impedirse de forma voluntaria se llama **punto de quiebre**. Éste se debe al aumento de la Pco$_2$ arterial y al descenso de la Po$_2$. Las personas pueden detener la respiración más tiempo luego de eliminar los cuerpos carotídeos. La respiración de oxígeno al 100% antes de detener la respiración eleva la Po$_2$ al principio, por lo que el punto de quiebre se retrasa. Lo mismo se aplica a la hiperventilación de aire ambiental, ya que se expulsa dióxido de carbono y la Pco$_2$ es más baja al principio. En apariencia hay factores reflejos o mecánicos que influyen en el punto de quiebre, ya que los sujetos que pausan la respiración lo más posible y luego respiran una mezcla gaseosa baja en oxígeno y alta en dióxido de carbono pueden detener la respiración por cerca de 20 s o más. Los factores psicológicos también participan, y los sujetos pueden interrumpir la respiración más tiempo cuando se les dice que su desempeño es muy bueno en comparación a cuando no se les dice.

INFLUENCIAS NO QUÍMICAS EN LA RESPIRACIÓN

RESPUESTAS MEDIADAS POR RECEPTORES EN VÍAS RESPIRATORIAS Y PULMONES

Los receptores de las vías respiratorias y los pulmones están inervados por fibras vagales mielinizadas y no mielinizadas. Estas últimas son fibras C. Los receptores inervados por las fibras mielinizadas a menudo se dividen en **receptores de adaptación lenta** y **receptores de adaptación rápida** con base en si la estimulación sostenida genera descarga prolongada o transitoria en las fibras nerviosas aferentes (cuadro 37-2). Se supone que el otro grupo de receptores consiste en terminaciones de fibras C y se clasifican en subgrupos pulmonar y bronquial según su ubicación.

El acortamiento de la inspiración que produce la actividad aferente vagal (fig. 37-3) está mediado por receptores de adaptación lenta, como los **reflejos de Hering-Breuer**. El reflejo de inflación de Hering-Breuer es un aumento en la duración de la espiración originado por la inflación pulmonar constante, y el reflejo de desinflación de Hering-Breuer corresponde al decremento en la duración de la espiración producido por la desinflación marcada de los pulmones. Como los receptores de adaptación rápida son estimulados por sustancias como la histamina, se les llama **receptores irritantes**. La activación de los receptores de adaptación rápida en la tráquea causa tos, broncoconstricción y secreción mucosa; la activación de los receptores de activación rápida en los pulmones tal vez ocasione hiperpnea.

Ya que las terminaciones de las fibras C se hallan cerca de los vasos pulmonares, se les denomina receptores J (yuxtacapilares, *juxtacapillary* en inglés). Éstos se estimulan debido a la hiperinflación pulmonar, pero reaccionan también a la administración intravenosa o intracardiaca de sustancias, como la capsaicina. La reacción refleja generada es la apnea, seguida de respiración rápida, bradicardia e hipotensión (**quimiorreflejo pulmonar**). Se obtiene una respuesta similar con los receptores del corazón (**reflejo de Bezold-Jarisch** o **quimiorreflejo coronario**). La participación fisiológica de este reflejo es incierta, pero quizá se presente en estados patológicos, como congestión pulmonar o embolismo, en los cuales aquél se debe a sustancias endógenas.

TOS Y ESTORNUDO

La tos inicia con una inspiración profunda seguida de espiración forzada a través de la glotis cerrada. Esto aumenta la presión intrapleural a 100 mmHg o más. Luego, la glotis se abre de manera súbita, lo cual da lugar a la salida explosiva de aire a velocidades de hasta 965 km/h. El estornudo es un esfuerzo espiratorio similar con la glotis abierta todo el tiempo. Estos reflejos expulsan irritantes y conservan limpias las vías respiratorias. En el recuadro clínico 37-1, se consideran otros aspectos de la inervación en un caso especial.

AFERENTES DE LOS PROPIOCEPTORES

Algunos experimentos controlados con cuidado muestran que los movimientos activos y pasivos de las articulaciones estimulan

CUADRO 37-2 **Receptores en las vías respiratorias y los pulmones**

Inervación vagal	Tipo	Localización en intersticio	Estímulo	Respuesta
Mielinizadas	Adaptación lenta	Entre las células de músculo liso (?)	Inflación pulmonar	Acortamiento del tiempo inspiratorio Reflejos de inflación y desinflación de Hering-Breuer Broncodilatación Taquicardia Hiperpnea
	Adaptación rápida	Entre las células epiteliales de las vías respiratorias	Hiperinflación pulmonar Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., histamina, prostaglandinas)	Tos Constricción bronquial Secreción de moco
Fibras C no mielinizadas	Fibras C pulmonares Fibras C bronquiales	Cerrar hacia vasos sanguíneos	Hiperinflación pulmonar Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., histamina, prostaglandinas)	Apnea seguida de respiración rápida Constricción bronquial Bradicardia Hipotensión Secreción de moco

Modificado con autorización de Berger AJ, Hornbein TF: Control of respiration. En: *Textbook of Physiology*, 21st ed. Vol. 2 Patton HD, et al (eds.). Saunders, 1989.

RECUADRO CLÍNICO 37-1

Inervación pulmonar y pacientes con trasplantes de corazón y pulmón

El trasplante del corazón y los pulmones ya es un tratamiento establecido para la enfermedad pulmonar grave y otros padecimientos. En las personas con trasplante, la aurícula derecha del receptor se sutura con el corazón injertado y el corazón del donador no se inerva de nuevo; por ello, la frecuencia cardiaca en reposo es elevada. La tráquea del injerto se sutura a la del receptor, justo por arriba de la carina, y las fibras aferentes de los pulmones no crecen de nuevo. Por consiguiente, los pacientes saludables con trasplantes de corazón y pulmón brindan la oportunidad de valorar la función de la inervación pulmonar en la fisiología normal. Sus respuestas de tos a la estimulación traqueal son normales porque la tráquea permanece inervada, pero no existe respuesta de tos a la estimulación de las vías respiratorias. Los bronquios tienden a estar dilatados en mayor medida de lo normal. Además, aparece la cantidad normal de bostezos y suspiros, lo cual indica que éstos no dependen de la inervación pulmonar. Por último, hay ausencia de los reflejos de Hering-Breuer, pero el patrón respiratorio en reposo es normal, lo cual indica que estos reflejos no desempeñan una función importante en la regulación de la respiración en reposo en los seres humanos.

RECUADRO CLÍNICO 37-2

Aferentes de los "centros superiores"

El dolor y los estímulos emocionales afectan la respiración, por lo cual también debe haber aferentes del sistema límbico y el hipotálamo a las neuronas respiratorias en el tallo encefálico. Además, aunque la respiración no suele ser un fenómeno consciente, tanto la inspiración como la espiración están bajo el control voluntario. Las vías para el control voluntario pasan de la neocorteza a las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios, sin pasar por las neuronas bulbares.

Como el control voluntario y automático de la respiración están separados, la regulación automática a veces se interrumpe sin perder el control voluntario. La situación clínica resultante se llama la "**maldición de Ondina**". En la leyenda alemana, Ondina era una ninfa acuática que tenía un amante mortal infiel. El rey de las ninfas del agua castigó al amante con una maldición que le arrebató todas sus funciones automáticas. En este estado, sólo podía sobrevivir si permanecía despierto y recordaba respirar. Al final, se quedó dormido por agotamiento y su respiración se detuvo. Los pacientes con este intrigante trastorno casi siempre tienen poliomielitis bulbar o procesos patológicos que comprimen el bulbo raquídeo.

la respiración, tal vez porque impulsos en las vías aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones estimulan las neuronas inspiratorias. Tal vez este efecto ayude a aumentar la ventilación durante el ejercicio. Otras vías aferentes se consideran en el recuadro clínico 37-2.

COMPONENTES RESPIRATORIOS DE LOS REFLEJOS VISCERALES

La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis durante el vómito, la deglución y los estornudos no sólo previenen la aspiración de alimento hacia la tráquea, en el caso del vómito, también fija el tórax para que la contracción de los músculos abdominales aumente la presión intraabdominal. Hay cierre de la glotis e inhibición de la respiración similares durante el pujo voluntario y el involuntario.

El **hipo** constituye una contracción espasmódica del diafragma y otros músculos inspiratorios; esto origina una inspiración durante la cual la glotis se cierra de forma súbita. El cierre glótico es el causante de la sensación y el sonido característicos. El hipo ocurre en el feto dentro del útero y durante toda la vida extrauterina. Su función se desconoce. La mayoría de los episodios de hipo es de corta duración y a menudo responde a la pausa respiratoria u otras medidas que aumentan la Pco$_2$ arterial. El hipo intratable, que puede ser debilitante, a veces reacciona a los antagonistas de la dopamina y tal vez a algunos compuestos analgésicos de acción central.

El **bostezo** es un acto respiratorio peculiar "contagioso", cuyas bases e importancia fisiológicas se desconocen. Como el hipo, se observa en la vida intrauterina; existe en peces y tortugas, así como en los mamíferos. Ya se desacreditó la idea de que es necesario para aumentar el ingreso de oxígeno. Los alvéolos hipoventilados tienen tendencia a colapsar y se sugirió que la inspiración profunda con estiramiento de los mismos previene el desarrollo de atelectasias. Sin embargo, en experimentos reales no pudo demostrarse que el bostezo tuviera un efecto preventivo de estas últimas. El bostezo aumenta el retorno venoso al corazón, lo cual beneficia la circulación. Se sugirió que el bostezo es una señal no verbal empleada para la comunicación entre monos en un grupo, y podría argumentarse que a un nivel distinto, lo mismo se aplica a los seres humanos.

EFECTOS RESPIRATORIOS DE LA ESTIMULACIÓN DE LOS BARORRECEPTORES

Las fibras aferentes de los barorreceptores en senos carotídeos, cayado aórtico, aurículas y ventrículos relevan la información a las neuronas respiratorias, así como a las neuronas vasomotoras e inhibidoras cardiacas en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estos receptores impiden la respiración, pero el efecto inhibidor es leve y tiene poca importancia fisiológica. En el choque, la hiperventilación se debe a la estimulación de los quimiorreceptores causada por acidosis e hipoxia consecutivas al estancamiento local del flujo sanguíneo; aquélla no está mediada por barorreceptores. La actividad de las neuronas inspiratorias influye en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, y la actividad de las áreas vasomotora y cardiaca del bulbo raquídeo quizá origine efectos menores en la respiración.

EFECTOS DEL SUEÑO

La respiración se controla de modo menos riguroso durante el sueño en comparación con la vigilia, los adultos normales tienen breves periodos de apnea durante el sueño. Los cambios en la respuesta ventilatoria a la hipoxia varían. Si la P_{CO_2} cae durante la vigilia, varios estímulos de los propioceptores y el ambiente mantienen la respiración, pero en el curso del sueño estos estímulos se hallan disminuidos, y el descenso de la P_{CO_2} puede causar apnea. Durante el sueño con movimientos oculares rápidos, la respiración es irregular y la respuesta al dióxido de carbono es muy variable.

ANOMALÍAS RESPIRATORIAS

ASFIXIA

En la asfixia generada por oclusión de la vía respiratoria, la hipercapnia y la hipoxia agudas se desarrollan juntas. La estimulación respiratoria es pronunciada, con esfuerzos respiratorios violentos. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se elevan de manera aguda, aumenta la secreción de catecolamina, y el pH sanguíneo tiene una reducción súbita. Al final los esfuerzos respiratorios cesan, la presión sanguínea cae y la frecuencia cardiaca disminuye. En este punto, los animales asfixiados aún pueden reanimarse con respiración artificial, aunque tienden a la fibrilación ventricular, tal vez por la combinación de daño miocárdico hipóxico y los valores altos de catecolaminas circulantes. Si no se inicia la respiración artificial, el paro cardiaco ocurre en 4 o 5 min.

AHOGAMIENTO

Éste corresponde a la asfixia generada por inmersión, casi siempre en agua. En cerca de 10% de los ahogamientos, los primeros jadeos con entrada de agua después de perder la lucha por no respirar causan laringoespasmo y la muerte ocurre por asfixia sin presencia de agua en los pulmones. En los casos restantes, al final los músculos de la glotis se relajan y el líquido entra en los pulmones. El agua dulce se absorbe con rapidez, lo cual diluye el plasma y causa hemólisis intravascular. El agua de mar es muy hipertónica y atrae líquido desde el sistema vascular a los pulmones; esto reduce el volumen plasmático. El objetivo inmediato en el tratamiento del ahogamiento es la reanimación, por supuesto, pero las medidas terapéuticas a largo plazo también deben considerar los efectos circulatorios del agua en los pulmones.

RESPIRACIÓN PERIÓDICA

Los efectos agudos de la hiperventilación voluntaria demuestran la interacción de los mecanismos químicos que regulan la respiración. Cuando una persona normal hiperventila durante 2 a 3 min, se detiene y permite que la respiración continúe sin ejercer un control voluntario sobre ésta, hay un periodo de apnea. Éste va seguido de unas cuantas respiraciones superficiales y luego otro periodo de apnea, seguido de nuevo por unas cuantas respiraciones (**respiración periódica**). Los ciclos pueden durar algún tiempo antes de reanudarse la respiración normal (fig. 37-12). En apariencia, la apnea se debe a la falta de dióxido de carbono porque no se presenta luego de la hiperventilación con mezclas de gas que contienen 5% de dióxido de carbono. Durante la apnea, la P_{O_2} alveolar cae y la P_{CO_2} se eleva. La respiración continúa por la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos antes que el nivel de dióxido de carbono se normalice. Unas cuantas respiraciones eliminan el estímulo hipóxico y la respiración se detiene hasta que la P_{O_2} cae de nuevo. Sin embargo, la P_{CO_2} regresa de forma gradual a la normalidad y se reanuda la respiración habitual. Los cambios en los patrones respiratorios tal vez sean síntoma de enfermedad (recuadro clínico 37-3).

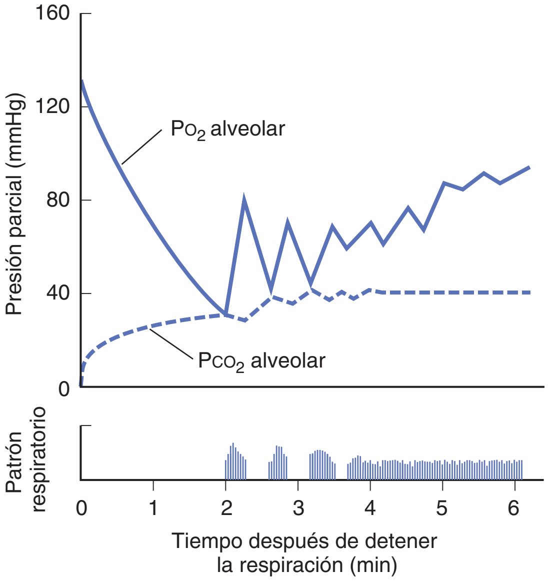


FIGURA 37-12 Cambios en la respiración y la composición del aire alveolar después de hiperventilación forzada durante dos minutos. Las barras en la parte inferior indican la respiración, mientras los espacios en blanco significan apnea.

EFECTOS DEL EJERCICIO

El ejercicio representa un ejemplo fisiológico para explorar muchos de los sistemas de control explicados antes. Por supuesto que deben operar muchos mecanismos cardiovasculares y respiratorios de manera integrada para satisfacer las necesidades de oxígeno del tejido activo, así como para eliminar del organismo el dióxido de carbono y el calor adicionales durante el ejercicio. Los cambios circulatorios aumentan el flujo sanguíneo muscular al tiempo que mantienen la circulación adecuada en el resto del cuerpo. Además, se incrementa la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos activos, así como la ventilación. Esto aporta oxígeno adicional, elimina parte del calor y excreta el dióxido de carbono adicional. A continuación, se presenta una descripción enfocada en la regulación ventilatoria y el oxígeno hístico, ya que muchos otros aspectos de la regulación se analizaron en los capítulos previos.

CAMBIOS EN LA VENTILACIÓN

Durante el ejercicio, se eleva la cantidad de oxígeno que ingresa a la sangre en los pulmones porque la cantidad de oxígeno

RECUADRO CLÍNICO 37-3

Respiración periódica en la enfermedad

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración periódica se presenta en varios estados patológicos y a menudo se llama **respiración de Cheyne-Stokes**. Ésta se ve más a menudo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y uremia, pero también ocurre en sujetos con enfermedad cerebral y durante el sueño en algunas personas normales. Algunos de los enfermos con respiración de Cheyne-Stokes presentan mayor sensibilidad al dióxido de carbono. Al parecer, el aumento en la respuesta se debe a la interrupción de las vías neurales que inhiben la respiración de manera normal. En estos individuos, el dióxido de carbono causa hiperventilación relativa, lo cual disminuye la P_{CO_2} arterial. Durante la apnea resultante, esta última se eleva de nuevo a valores normales, pero el mecanismo respiratorio responde de nuevo de modo exagerado al dióxido de carbono. La respiración cesa y el ciclo se repite.

Otra causa de respiración periódica en pacientes con cardiopatía es la prolongación del tiempo de circulación de los pulmones al cerebro, de manera que los cambios en la presión arterial de los gases tardan más en influir en el área respiratoria del bulbo raquídeo. Cuando los individuos con circulación más lenta hiperventilan, disminuyen la P_{CO_2} de la sangre en sus pulmones, pero la sangre con P_{CO_2} baja tarda más de lo normal en llegar al cerebro. Durante este periodo, la P_{CO_2} de la sangre capilar pulmonar continúa en descenso y cuando dicha sangre llega al cerebro, la P_{CO_2} baja inhibe el área respiratoria, lo cual causa apnea. En otras palabras, el sistema de control respiratorio varía porque el ciclo de retroalimentación negativa de los pulmones al cerebro es más largo de lo normal.

Apnea durante el sueño

Los episodios de apnea durante el sueño pueden ser de origen central; o sea, consecutivos a la falta de descarga de los nervios que producen la respiración, o quizá sean consecuencia de obstrucción de la vía respiratoria (**apnea obstructiva del sueño**). Esto puede ocurrir a cualquier edad y se genera cuando los músculos faríngeos se relajan durante el sueño. En algunos casos, la falta de contracción de los músculos genioglosos en el curso de la inspiración contribuye al bloqueo; estos músculos tiran de la lengua hacia delante y, cuando no se contraen, la lengua cae hacia atrás y obstruye la vía respiratoria. Después de esfuerzos respiratorios cada vez más fuertes, el paciente despierta, realiza unas cuantas respiraciones normales y se duerme de nuevo. No es sorprendente que los episodios apneicos sean más frecuentes durante el sueño de movimientos oculares rápidos, cuando los músculos se encuentran más hipotónicos. Los síntomas incluyen ronquidos sonoros, cefaleas matutinas, fatiga y somnolencia diurna. En apariencia, cuando es grave y prolongado, este trastorno origina hipertensión y sus complicaciones. Además, la incidencia de accidentes automovilísticos en pacientes con apnea es siete veces mayor comparada con la de la población general de conductores.

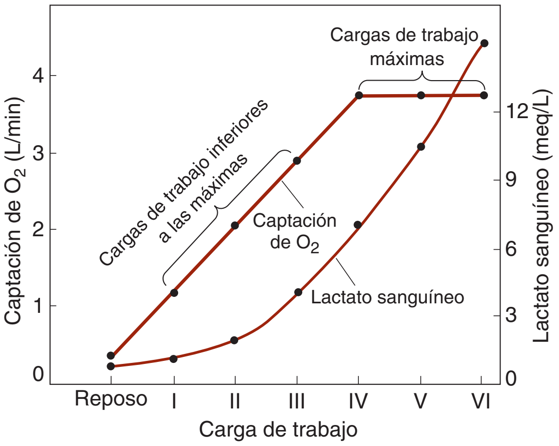


FIGURA 37-13 **Relación entre la carga de trabajo, concentración sanguínea de lactato y captación de oxígeno (O_2).** I-VI, cargas de trabajo crecientes producidas por el aumento de la velocidad y la inclinación de una banda sinfín en la cual trabajaron los sujetos. (Con autorización de Mitchell JH, Blomqvist G: Maximal oxygen uptake. N Engl J Med 1971;284:1018.)

agregada a cada unidad de sangre y el flujo sanguíneo pulmonar por minuto aumentan. La P_{O_2} de sangre que fluye a los capilares pulmonares disminuye de 40 a 25 mmHg o menos, por lo cual el gradiente alveolocapilar de P_{O_2} se incrementa y entra más oxígeno en la sangre. El flujo sanguíneo por minuto se eleva de 5.5 L/min hasta 20 a 35 L/min. Por tanto, la cantidad total de oxígeno que ingresa a la sangre aumenta de 250 ml/min en reposo hasta valores de 4 000 ml/min. La cantidad de dióxido de carbono eliminada de cada unidad de sangre se eleva y la excreción de dióxido de carbono se incrementa de 200 ml/min hasta 8 000 ml/min. El aumento en la captación de oxígeno es proporcional a la carga de trabajo, hasta un máximo. Por arriba de este máximo, el consumo de oxígeno se nivela y la concentración sanguínea de lactato continúa creciendo (fig. 37-13). El lactato proviene de los músculos en los cuales la síntesis aeróbica de las reservas energéticas no puede conservarse al ritmo de su utilización; por ello se incurre en una **deuda de oxígeno**.

La ventilación aumenta de forma súbita al inicio del ejercicio, luego sigue una pausa breve con un incremento ulterior más gradual (fig. 37-14). Con el ejercicio moderado, el incremento se debe sobre todo a un aumento en la profundidad de la respiración; esto se acompaña de un incremento en la frecuencia respiratoria cuando el ejercicio es más intenso. La ventilación disminuye de manera abrupta cuando el ejercicio se interrumpe, le sigue una pausa breve y luego un declive más parcial hasta

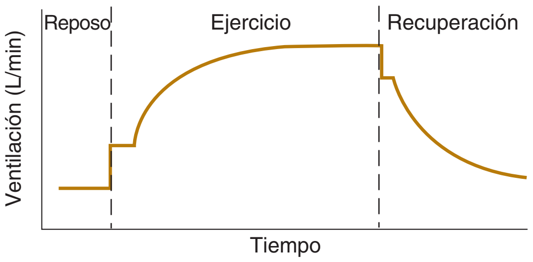


FIGURA 37-14 **Representación diagramática de los cambios en la ventilación durante el ejercicio.** Véase el texto para obtener detalles.

los valores previos al ejercicio. Es probable que el incremento súbito al principio del ejercicio se deba a estímulos psíquicos e impulsos aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones. El aumento más gradual tal vez sea de origen humoral, aunque el pH, la P_{CO_2} y la P_{O_2} permanecen relativamente constantes durante el ejercicio moderado. La elevación de la ventilación es proporcional a la del consumo de oxígeno, pero aún se discute mucho sobre los mecanismos que estimulan la respiración. Quizá participe el aumento de la temperatura corporal. El ejercicio incrementa la concentración plasmática de iones potasio y este aumento podría estimular los quimiorreceptores periféricos. Además, tal vez aumente la sensibilidad de las neuronas que controlan la respuesta al dióxido de carbono o quizá las fluctuaciones respiratorias en la P_{CO_2} arterial se eleven, de manera que aunque la P_{CO_2} arterial media no aumenta, el dióxido de carbono es la causa del incremento en la ventilación. Asimismo, en apariencia el oxígeno participa a pesar de la falta de descenso en la P_{O_2} arterial, ya que durante la realización de un trabajo de determinada magnitud, el aumento en la ventilación cuando se respira oxígeno al 100% es 10 a 20% menor comparado con el incremento mientras se respira aire ambiental. Por ende, por ahora parece que distintos factores se combinan para generar el aumento observado en la ventilación durante el ejercicio moderado.

Cuando el ejercicio se vuelve más vigoroso, la amortiguación de las mayores cantidades de ácido láctico que se produce libera más dióxido de carbono y esto incrementa aún más la ventilación. La respuesta al ejercicio graduado se muestra en la figura 37-15. Con la elevación de la producción de ácido, los incrementos en la ventilación y la síntesis de dióxido de carbono se mantienen proporcionales; por ello, el dióxido de carbono alveolar y arterial cambia relativamente poco (**amortiguación isocápnica**). La P_{O_2} alveolar se eleva a causa de la hiperventilación. Con la acumulación adicional de ácido láctico, el aumento en la ventilación rebasa la generación de dióxido de carbono y la P_{CO_2} alveolar se reduce de manera súbita, al igual que la P_{CO_2} arterial. La disminución de esta última origina una compensación respiratoria para la acidosis metabólica inducida por el ácido láctico adicional. El aumento ulterior en la ventilación producido por la acidosis depende de los cuerpos carotídeos y no ocurre si éstos se extirpan.

La frecuencia respiratoria después del ejercicio no llega a valores basales hasta no reponer la deuda de oxígeno. Esto quizá tarde hasta 90 min. El estímulo para la ventilación después del ejercicio no es la P_{CO_2} arterial, la cual es normal o baja, ni la P_{O_2} arterial, que es normal o elevada, sino la concentración arterial alta de hidrogeniones consecutiva a la acidemia láctica. La magnitud de la deuda de oxígeno es la cantidad a la cual el consumo de oxígeno rebasa al consumo basal desde el final del esfuerzo hasta que el consumo de oxígeno regresa a los niveles previos al ejercicio. Durante el pago de la deuda de oxígeno, la concentración de éste en la mioglobina muscular se eleva un poco. Se sintetizan de nuevo ATP y fosforilcreatina, y se elimina el ácido láctico. Ochenta por ciento de éste se convierte en glucógeno y 20% se metaboliza hasta dióxido de carbono y agua (H_2O).

A causa del dióxido de carbono adicional generado por la amortiguación del ácido láctico durante el ejercicio extenuante, la proporción entre dióxido de carbono y oxígeno (índice de intercambio respiratorio [R]) se eleva y llega hasta 1.5 o 2.0. Después del esfuerzo, mientras se repone la deuda de oxígeno, el valor de R cae a 0.5 o menos.

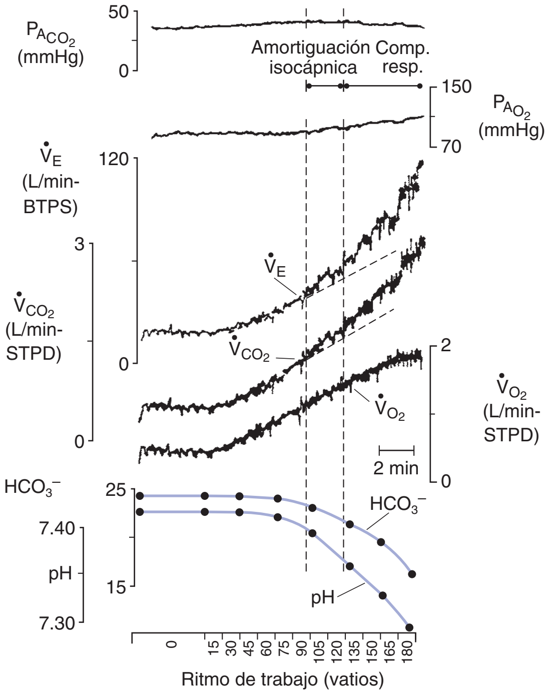


FIGURA 37-15 Respuestas fisiológicas al ritmo de trabajo durante el ejercicio. Los cambios en la P_{CO_2} alveolar, la P_{O_2} alveolar, la ventilación ($\dot{V}_E$), la producción de dióxido de carbono ($\dot{V}_{CO_2}$), el consumo de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$), el bicarbonato (HCO_3^-) arterial y el pH arterial con los aumentos graduados en el trabajo de un varón adulto en una bicicleta con ergómetro. Comp. resp., compensación respiratoria. STPD, 0°C, 760 mmHg, seco (temperatura y presión estándar), seco; BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua. Véase el texto para obtener detalles. (Reproducida con autorización de Wasserman K, Whipp BJ, Casaburi R: Respiratory control during exercise. En: *Handbook of Physiology*. Section 3, *The Respiratory System*. Vol II, part 2. Fishman AP [ed.]. American Physiological Society, 1986.)

CAMBIOS EN LOS TEJIDOS

La captación máxima de oxígeno durante el ejercicio está limitada por la velocidad máxima a la cual se transporta este gas a las mitocondrias en el músculo activo. Sin embargo, tal limitación no suele deberse a la captación deficiente de oxígeno en los pulmones; la hemoglobina de la sangre arterial se halla saturada, incluso durante el ejercicio más intenso.

Durante el ejercicio, los músculos que se contraen usan más oxígeno y la P_{O_2} del tejido y de la sangre venosa proveniente del músculo activo cae casi a cero. Más oxígeno difunde desde la sangre, la P_{O_2} de la sangre en los músculos se reduce súbitamente y se extrae más oxígeno de la hemoglobina. Como el lecho capilar del músculo activo se dilata y se abren muchos capilares que habían estado cerrados, la distancia media desde la sangre a las células de ese tejido disminuye mucho; esto facilita el desplazamiento de oxígeno de la sangre a las células. La curva de disociación de oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada en el intervalo de P_{O_2} menor de 60 mmHg; se aporta una cantidad relativamente grande de oxígeno por cada descenso de 1 mmHg en la P_{O_2} (fig. 36-2). Se aporta oxígeno adicional porque como resultado de la acumulación de dióxido de carbono y el aumento en la temperatura de los tejidos activos (y tal vez por un incremento en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico), la curva de disociación se desplaza a la derecha. El efecto neto es un incremento al triple en la extracción de oxígeno de cada unidad de sangre (fig. 36-3). Como este aumento se acompaña de una elevación de 30 veces o más en el flujo sanguíneo, es posible que la tasa metabólica del músculo aumente hasta 100 veces durante el ejercicio.

TOLERANCIA AL EJERCICIO Y FATIGA

¿Qué determina la máxima cantidad de ejercicio que puede realizar una persona? Es obvio que la tolerancia al ejercicio tiene una dimensión de tiempo y una de intensidad. Por ejemplo, un varón joven con buena condición física puede generar una potencia cercana a 700 watts por un minuto en una bicicleta, 300 watts por 5 min y 200 watts durante 40 min. Solía argumentarse que los factores limitantes en el desempeño de ejercicio eran la velocidad a la cual podía aportarse oxígeno a los tejidos o la velocidad a la que el oxígeno era capaz de entrar en el organismo y en los pulmones. Estos factores participan, pero está claro que otros elementos también contribuyen a que el ejercicio se detenga cuando la sensación de **fatiga** progresa a la sensación de agotamiento. La fatiga surge en parte por el bombardeo al cerebro con impulsos nerviosos provenientes de los músculos y porque el declive del pH sanguíneo generado por la acidosis láctica también hace que el sujeto se sienta cansado, así como el incremento de la temperatura corporal, la disnea y, tal vez, la sensación incómoda producida por la activación de los receptores J en los pulmones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La respiración está bajo el control voluntario (ubicado en la corteza cerebral) y la regulación automática (impulsada por células marcapasos en el bulbo raquídeo). Existe inervación recíproca en los músculos espiratorios e inspiratorios, ya que las neuronas motoras que inervan los músculos espiratorios se encuentran inactivas cuando las neuronas motoras de los músculos inspiratorios están activas y viceversa.
- El complejo pre-Bötzinger a ambos lados del bulbo raquídeo contiene células marcapasos acopladas mediante sinapsis que permiten la generación rítmica de la respiración. La actividad espontánea de estas neuronas puede alterarse a causa de las neuronas del centro neumotáxico, aunque no se comprende la función reguladora total de estas neuronas en la respiración normal.
- Los patrones respiratorios son sensibles a sustancias químicas en la sangre mediante la activación de quimiorreceptores respiratorios. Hay quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos y aórticos, así como en grupos celulares del bulbo raquídeo. Estos quimiorreceptores reaccionan a los cambios en la Po_2 y la Pco_2, así como a los hidrogeniones para regular la respiración.
- Además, los receptores de la vía respiratoria están inervados por fibras vagales mielinizadas de adaptación rápida. Los receptores de adaptación lenta pueden activarse con la inflación pulmonar. Los receptores de adaptación rápida, o receptores de irritantes, son activados por sustancias como la histamina; éstos generan tos e incluso hiperpnea.
- Los receptores de las vías respiratorias también se hallan inervados por fibras vagales no mielinizadas (fibras C), las cuales casi siempre se encuentran junto a los vasos pulmonares. Aquéllos se estimulan a causa de la hiperinflación (o sustancias exógenas, incluida capsaicina) e inducen un reflejo químico pulmonar. No se comprende aún la participación fisiológica de esta respuesta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Las principales neuronas de control respiratorio
   A) emiten oleadas regulares de impulsos a los músculos espiratorios durante la respiración tranquila
   B) no se afectan por la estimulación de los receptores de dolor
   C) se localizan en la protuberancia
   D) emiten grupos regulares de impulsos a los músculos inspiratorios durante la respiración tranquila
   E) no se alteran por impulsos de la corteza cerebral

2. El ácido láctico intravenoso aumenta con la ventilación. Los receptores generadores de este reflejo se localizan en
   A) el bulbo raquídeo
   B) los cuerpos carotídeos
   C) el parénquima pulmonar
   D) los barorreceptores aórticos
   E) la tráquea y los bronquios grandes

3. La respiración espontánea se interrumpe después de
   A) sección del tallo encefálico por arriba de la protuberancia
   B) sección del tallo encefálico en el extremo caudal del bulbo raquídeo
   C) vagotomía bilateral
   D) vagotomía bilateral combinada con sección del tallo encefálico en el borde superior de la protuberancia
   E) sección de la médula espinal al nivel del primer segmento torácico

4. Los siguientes fenómenos fisiológicos que ocurren *in vivo* se listan en desorden: **1**) disminución del pH del LCR; **2**) aumento de la Pco_2 arterial; **3**) aumento de la Pco_2 del líquido cefalorraquídeo; **4**) estimulación de los quimiorreceptores bulbares; **5**) incremento de la Pco_2 alveolar.

   ¿Cuál es la secuencia usual en la que ocurren cuando afectan la respiración?
   A) 1, 2, 3, 4, 5
   B) 4, 1, 3, 2, 5
   C) 3, 4, 5, 1, 2
   D) 5, 2, 3, 1, 4
   E) 5, 3, 2, 4, 1

5. Los siguientes fenómenos que ocurren en los cuerpos carotídeos cuando se exponen a la hipoxia se listan en orden aleatorio: **1**) despolarización de las células del glomo tipo I; **2**) excitación de las terminaciones nerviosas aferentes; **3**) disminución de la conductancia de conductos de potasio sensibles a la hipoxia en las células del glomo tipo I; **4**) entrada de calcio ionizado a las células del glomo tipo I; **5**) disminución de la salida de potasio.

   ¿Cuál es la secuencia usual en la que ocurren en la exposición a hipoxia?
   A) 1, 3, 4, 5, 2
   B) 1, 4, 2, 5, 3
   C) 3, 4, 5, 1, 2
   D) 3, 1, 4, 5, 2
   E) 3, 5, 1, 4, 2

6. Se esperaría que la estimulación del extremo central (proximal) de un nervio vago cortado
   A) aumente la frecuencia cardiaca
   B) estimule la inspiración
   C) inhiba la tos
   D) eleve la presión sanguínea
   E) cause apnea

7. Se esperaría que la inyección de un fármaco que estimula los cuerpos carotídeos causara
   A) descenso del pH en sangre arterial
   B) decremento en la P_{CO_2} de sangre arterial
   C) aumento en la concentración de bicarbonato en sangre arterial
   D) incremento en la excreción urinaria de sodio
   E) aumento del cloruro plasmático

8. ¿Cuál de los siguientes componentes de la sangre o el líquido cefalorraquídeo *no* afectan la respiración cuando ésta se modifica?
   A) concentración arterial de bicarbonato
   B) concentración arterial de hidrogeniones
   C) concentración arterial de sodio ionizado
   D) concentración de dióxido de carbono en líquido cefalorraquídeo
   E) concentración de hidrogeniones en líquido cefalorraquídeo

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.

Fishman AP, et al (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 2001;345:107.

Jones NL, Killian KJ: Exercise limitation in health and disease. N Engl J Med 2000;343:632.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Levitzky, MG: *Pulmonary Physiology*, 7th ed. McGraw Hill, 2007.

Prisk GK, Paiva M, West JB (editors): *Gravity and the Lung: Lessons from Micrography*. Marcel Dekker, 2001.

Putnam RW, Dean JB, Ballantyne D (editors): Central chemosensitivity. Respir Physiol 2001;129:1.

Rekling JC, Feldman JL: Pre-Bötzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Annu Rev Physiol 1998;60:385.

Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 2001;344:1986.

Voelkel NF: High-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 2002;346:1607.

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1334.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

CAPÍTULO

38

Función renal y micción

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características morfológicas de una nefrona típica y su riego sanguíneo.
- Definir la autorregulación y enunciar las principales teorías propuestas para explicar la autorregulación en los riñones.
- Definir la tasa de filtración glomerular, describir de qué manera puede medirse y enumerar los principales factores que la afectan.
- Describir el control tubular del sodio ionizado (Na^+) y el agua.
- Describir la reabsorción tubular y la secreción de glucosa y iones potasio (K^+).
- Caracterizar de qué manera opera el mecanismo de contracorriente en el riñón para producir una orina hipertónica o hipotónica.
- Enumerar las principales clases de diuréticos y sus mecanismos de acción para aumentar el flujo urinario.
- Describir el reflejo de micción y dibujar un cistometrograma.

INTRODUCCIÓN

En los riñones, se filtra un líquido parecido al plasma a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales (**filtración glomerular**). A medida que este filtrado glomerular pasa por los túbulos, se reduce su volumen y se modifica su composición por el fenómeno de **reabsorción tubular** (extracción de agua y solutos del líquido tubular) y **secreción tubular** (secreción de solutos hacia el líquido tubular) para formar la orina que entra en la pelvis renal. Una comparación de la composición del plasma y una muestra de orina promedio ilustra la magnitud de algunos de estos cambios (cuadro 38-1). Destaca el modo en que el agua y los electrólitos así como metabolitos importantes son conservados mientras los residuos son eliminados en la orina. Asimismo, la composición de la orina puede variar para preservar la homeostasis del líquido de todo el organismo (líquido extracelular [ECF]). Esto se logra a través de muchos mecanismos reguladores homeostásicos cuya función es modificar la cantidad de agua y solutos presentes en la orina. Desde la pelvis renal, la orina pasa hacia la vejiga y es expulsada hacia el exterior mediante la **micción**. Los riñones también son órganos endocrinos y elaboran cininas (cap. 33), así como 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 23); además, sintetizan y secretan renina (cap. 39).

CUADRO 38-1 **Concentraciones urinarias y plasmáticas típicas de algunas sustancias fisiológicamente importantes**

	Concentración		
Sustancia	**Orina (U)**	**Plasma (P)**	**Cociente U/P**
Glucosa (mg/100 ml)	0	100	0
Na^+ (meq/L)	90	140	0.6
Urea (mg/100 ml)	900	15	60
Creatinina (mg/100 ml)	150	1	150

ANATOMÍA FUNCIONAL

Nefrona

Cada túbulo renal individual y su glomérulo constituyen una unidad (**nefrona**). El tamaño de los riñones entre las diferentes especies es variable, lo mismo que el número de nefronas que contiene. Cada riñón humano tiene aproximadamente 1.3 millones de nefronas. En la figura 38-1, se muestran las estructuras específicas de la nefrona de manera esquemática.

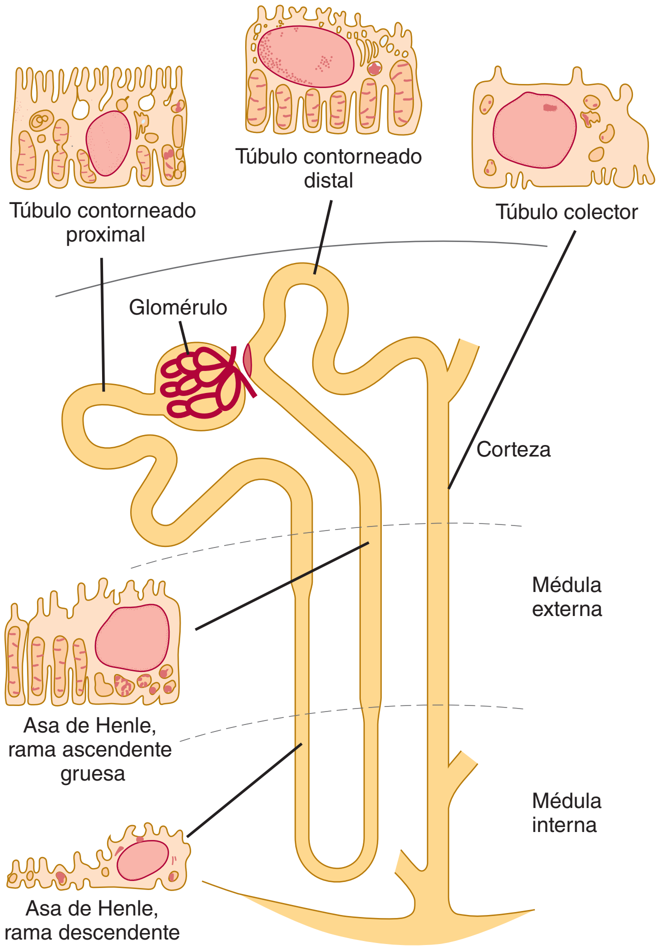

Túbulo contorneado distal
Túbulo contorneado proximal
Túbulo colector
Glomérulo
Corteza
Médula externa
Asa de Henle, rama ascendente gruesa
Médula interna
Asa de Henle, rama descendente

FIGURA 38-1 **Diagrama de una nefrona yuxtaglomerular.** Se muestran también las principales características histológicas de las células que constituyen cada porción del túbulo.

El glomérulo, el cual tiene un diámetro de casi 200 μm, se forma por la invaginación de un penacho de capilares hacia el extremo dilatado y ciego de la nefrona (**cápsula de Bowman**). Los capilares reciben riego de una **arteriola aferente** y son drenados por una **arteriola eferente**, la cual es un poco más pequeña (fig. 38-2); a partir del glomérulo, se forma el filtrado. Dos capas celulares separan la sangre del filtrado glomerular en la cápsula de Bowman: el endotelio capilar y el epitelio especializado de la cápsula. El endotelio de los capilares glomerulares es fenestrado y presenta poros de 70 a 90 nm de diámetro. El endotelio de los capilares glomerulares se encuentra rodeado completamente por la membrana basal glomerular junto con células especializadas llamadas podocitos. Los **podocitos** tienen múltiples seudópodos que se interdigitan (fig. 38-2) para constituir **hendiduras de filtración** en la pared capilar. Dichas hendiduras muestran una amplitud aproximada de 25 nm y cada una está cerrada por una membrana delgada. La membrana basal glomerular, o lámina basal, no contiene espacios o poros visibles. Las células estrelladas denominadas **células del mesangio** se hallan entre la lámina basal y el endotelio. Éstas son similares a las células llamadas **pericitos**, las cuales se encuentran en las paredes de los capilares en otras partes del cuerpo. Las células del mesangio son muy frecuentes entre dos capilares adyacentes y, en estos lugares, la membrana basal forma una vaina compartida por los dos capilares (fig. 38-2). Las células del mesangio son contráctiles e intervienen en la regulación de la filtración glomerular. Las células del mesangio secretan la matriz extracelular, captan complejos inmunitarios y participan en la evolución de las enfermedades glomerulares.

Respecto de la función, la membrana glomerular hace posible el paso libre de sustancias neutrales de hasta 4 nm de diámetro y excluye casi por completo las que tienen un diámetro mayor de 8 nm. Sin embargo, las cargas en las moléculas lo mismo que su diámetro generan un efecto a su paso hacia la cápsula de Bowman. El área total del endotelio de los capilares glomerulares a través del cual ocurre la filtración en el ser humano es de casi 0.8 m^2.

En la figura 38-1, se muestran las características generales de las células que constituyen las paredes de los túbulos. No obstante, existen subtipos celulares en todos los segmentos, y las diferencias anatómicas entre ellos se correlacionan con las diferencias en la función.

El **túbulo contorneado proximal** humano tiene una longitud de 15 mm, aproximadamente y 55 μm de diámetro. Su pared está constituida por una sola capa de células, las cuales se interdigitan entre sí y se fijan por medio de uniones apicales apretadas. Entre las bases de las células, se encuentran extensiones del espacio extracelular denominadas **espacios intercelulares laterales**. Los bordes luminales de las células poseen un **borde** “**en cepillo**” estriado, formado por muchas microvellosidades.

El túbulo contorneado proximal se endereza y la siguiente porción de cada nefrona corresponde al **asa de Henle**. La región descendente del asa y la parte proximal de la extremidad ascendente están constituidas por células permeables delgadas. Por otra parte, la porción gruesa de la rama ascendente (fig. 38-1) está formada por células gruesas que presentan muchas mitocondrias. Las nefronas con glomérulos en las porciones externas de la corteza renal poseen asas de Henle cortas (**nefronas corticales**), en tanto aquéllas con glomérulos en la re-

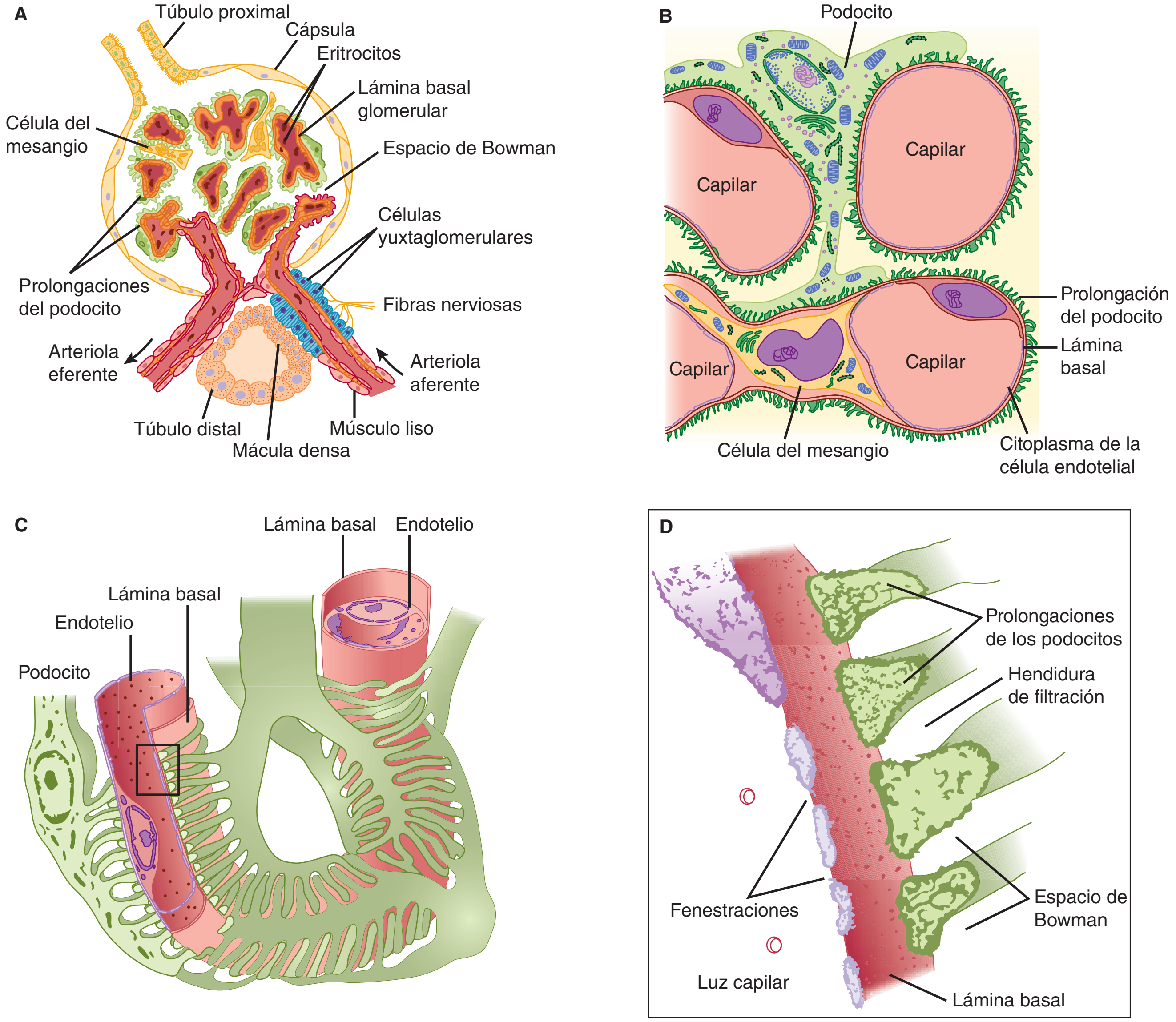

A
Túbulo proximal
Cápsula
Eritrocitos
Lámina basal glomerular
Célula del mesangio
Espacio de Bowman
Células yuxtaglomerulares
Prolongaciones del podocito
Fibras nerviosas
Arteriola eferente
Arteriola aferente
Túbulo distal
Músculo liso
Mácula densa
B
Podocito
Capilar
Capilar
Capilar
Capilar
Prolongación del podocito
Lámina basal
Célula del mesangio
Citoplasma de la célula endotelial
C
Lámina basal
Endotelio
Lámina basal
Endotelio
Podocito
D
Prolongaciones de los podocitos
Hendidura de filtración
Fenestraciones
Espacio de Bowman
Luz capilar
Lámina basal

FIGURA 38-2 **Detalles estructurales del glomérulo. A)** Corte a través del polo vascular que muestra las asas capilares. **B)** Relación de las células del mesangio y los podocitos con los capilares glomerulares. **C)** Detalle del modo en que los podocitos forman hendiduras de filtración en la lámina basal y la relación de la lámina con el endotelio capilar. **D)** Crecimiento del rectángulo en C para demostrar las prolongaciones del podocito. El material borroso en sus superficies es polianión glomerular.

gión yuxtamedular de la corteza (**nefronas yuxtamedulares**) tienen asas largas, las cuales se extienden hasta las pirámides medulares. En el ser humano, sólo 15% de las nefronas tiene asas largas.

El extremo grueso de la rama ascendente del asa de Henle llega al glomérulo de la nefrona de la cual se origina el túbulo y se aloja entre sus arteriolas aferente y eferente. Las células especializadas en el extremo forman la **mácula densa**, la cual está cercana a la arteriola eferente y, sobre todo, a la aferente (fig. 38-2). La mácula, las **células lacis**, las circunvecinas y las **células yuxtaglomerulares** secretoras de renina en la arteriola aferente forman el **aparato yuxtaglomerular** (fig. 39-9).

El **túbulo contorneado distal** comienza en la mácula densa y tiene aproximadamente 5 mm de longitud. Su epitelio es más bajo comparado con el del túbulo proximal y, aunque están presentes algunas microvellosidades, no hay un borde "en cepillo" distintivo. Los túbulos distales se fusionan para constituir **túbulos colectores**; éstos poseen aproximadamente 20 mm de longitud y pasan a través de la corteza renal y la médula para desembocar en la pelvis del riñón, en los vértices de las pirámides medulares. El epitelio de los túbulos colectores está constituido por **células principales** (**células P**) **y células intercaladas** (**células I**). Las primeras, que son las predominantes, se observan relativamente altas y presentan pocos organelos. Ellas intervienen en la reabsorción de iones sodio y en la de agua estimulada por la vasopresina. Las segundas, las cuales están presentes en menor número y también se encuentran en los túbulos distales, tienen más microvellosidades, vesículas citoplásmicas y mitocondrias. Ellas se ocupan de la secreción de ácido y del transporte de bicarbonato (HCO_3^-). La longitud total de las nefronas, incluidos los túbulos colectores, fluctúa entre 45 y 65 mm.

Las células renales que parecen tener una función secretora no sólo son las células yuxtaglomerulares, sino también algunas de las células del tejido intersticial de la médula renal. Ambas se denominan **células intersticiales medulares de tipo I**. Éstas contienen gotitas de lípidos y quizá secretan prostaglandinas, sobre todo PGE_2. La prostaglandina 2 también es generada por las células de los túbulos colectores; la prostaciclina (PGI_2) y otras prostaglandinas son secretadas por las arteriolas y los glomérulos.

VASOS SANGUÍNEOS

En la figura 38-3, se muestra un esquema de la circulación renal. Las **arteriolas aferentes** son ramas cortas y rectas de las arterias interlobulillares. Cada una se divide en múltiples ramas capilares para formar el penacho de vasos que se encuentra en el glomérulo. Los capilares experimentan coalescencia para formar la **arteriola eferente**, la cual, a su vez, se divide en capilares que riegan los túbulos (**capilares peritubulares**) antes de drenar hacia las venas interlobulillares. Por tanto, los segmentos arteriales entre los glomérulos y los túbulos son, desde el punto de vista técnico un sistema portal, y los capilares glomerulares constituyen los únicos capilares del organismo que drenan hacia las arteriolas. Sin embargo, existe relativamente escaso músculo liso en las arteriolas eferentes.

Los capilares que drenan los túbulos de las nefronas corticales forman una red peritubular, en tanto las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares drenan no sólo hacia la red peritubular, sino también hacia los vasos que forman asas delgadísimas (los **vasos rectos**). Estas asas se sumergen en las pirámides medulares adyacentes a las asas de Henle (fig. 38-3). Los vasos

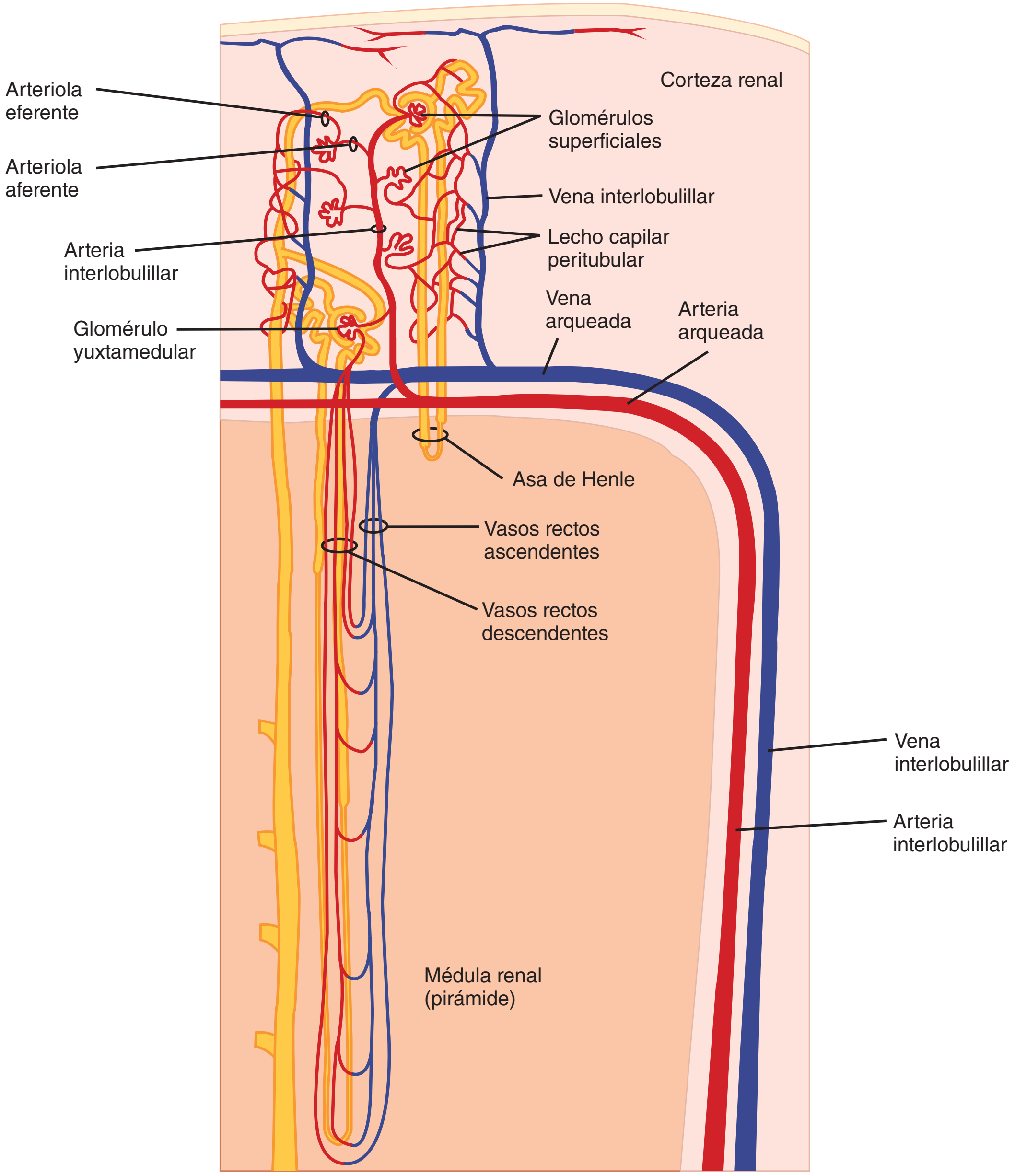

Arteriola eferente
Arteriola aferente
Arteria interlobulillar
Glomérulo yuxtamedular
Corteza renal
Glomérulos superficiales
Vena interlobulillar
Lecho capilar peritubular
Vena arqueada
Arteria arqueada
Asa de Henle
Vasos rectos ascendentes
Vasos rectos descendentes
Vena interlobulillar
Arteria interlobulillar
Médula renal (pirámide)

FIGURA 38-3 Circulación renal. Las arterias interlobulillares se dividen en arqueadas, que emiten arterias interlobulillares en la corteza. Las arterias interlobulillares originan una arteriola aferente para cada glomérulo. La arteriola eferente de cada glomérulo se ramifica en capilares que abastecen de sangre a los túbulos renales. La sangre venosa entra en las venas interlobulillares, la cual, a su vez, fluye por medio de las venas arqueadas hasta las venas interlobulillares. (Modificada de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

rectos descendentes poseen un endotelio no fenestrado, el cual contiene un transportador facilitado para la urea y, los vasos rectos ascendentes, presentan un endotelio fenestrado, compatible con su función de conservar los solutos.

La arteriola eferente de cada glomérulo se divide en capilares que riegan múltiples neuronas diferentes. Por ende, el túbulo de cada nefrona no necesariamente recibe sangre sólo de la arteriola eferente de la misma nefrona. En seres humanos, la superficie total de los capilares renales es casi igual al área de superficie total de los túbulos y ambas miden alrededor de 12 m^2. El volumen de sangre presente en los capilares renales en un determinado momento es de 30 a 40 ml.

LINFÁTICOS

Los riñones tienen un riego linfático abundante que drena a través del conducto torácico hacia la circulación venosa en el tórax.

CÁPSULA

La cápsula renal es delgada pero firme. Si el riñón se vuelve edematoso, la cápsula limita el edema y aumenta la presión del tejido (**presión intersticial renal**). Esto disminuye la tasa de filtración glomerular y al parecer intensifica y prolonga la anuria en la insuficiencia renal aguda.

INERVACIÓN DE LOS VASOS RENALES

Los nervios renales pasan adyacentes a los vasos sanguíneos renales conforme entran en el riñón; contienen muchas fibras eferentes simpáticas posganglionares y algunas fibras aferentes. Asimismo, parece haber una inervación colinérgica a través del nervio vago, pero es dudosa su función. La inervación preganglionar simpática se deriva sobre todo de los segmentos dorsal inferior y lumbar alto de la médula espinal, y los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares se encuentran en la cadena del ganglio simpático, en el ganglio mesentérico superior y a lo largo de la arteria renal. Las fibras simpáticas se distribuyen principalmente en las arteriolas aferente y eferente, los túbulos proximal y distal, así como las células yuxtaglomerulares (cap. 39). Además, hay una inervación noradrenérgica densa de la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Las aferentes nociceptivas que median el dolor en la nefropatía siguen un trayecto paralelo a las eferentes simpáticas que ingresan a la médula espinal en las raíces dorsales de la columna dorsal y lumbar superior. Otras aferentes renales al parecer median un **reflejo renorrenal** por el cual un incremento de la presión ureteral de un riñón, lleva a una disminución de la actividad del nervio eferente en el riñón contralateral; esta reducción permite un incremento en la excreción de sodio ionizado y agua.

CIRCULACIÓN RENAL

FLUJO SANGUÍNEO

En un adulto en reposo, los riñones reciben 1.2 a 1.3 L de sangre por minuto, o un poco menos del 25% del gasto cardiaco. El flujo sanguíneo renal puede medirse mediante flujómetros electromagnéticos o de otro tipo o se determina al aplicar el principio de Fick (cap. 33) al riñón; es decir, con la cuantificación de la cantidad de una sustancia absorbida por unidad de tiempo y al dividir este valor por la diferencia arteriovenosa de la sustancia a través del riñón. Dado que el riñón filtra el plasma, el **flujo plasmático renal** equivale a la cantidad de una sustancia excretada por unidad de tiempo dividida por la diferencia arteriovenosa renal, siempre y cuando la cantidad en los eritrocitos no se modifique durante su paso a través del riñón. Cualquier sustancia excretada puede utilizarse si se puede medir su concentración en el plasma arterial y venoso renal, y si aquélla no es metabolizada, almacenada o producida por el riñón y, en sí, no afecta al flujo sanguíneo.

El flujo plasmático renal es susceptible de cuantificar mediante la infusión de ácido *p*-aminohipúrico (PAH) y al valorar sus concentraciones en orina y plasma. El ácido *p*-aminohipúrico es filtrado por los glomérulos y secretado por las células tubulares, de manera que su **cociente de extracción** (concentración arterial menos la concentración venosa renal dividida por su concentración arterial) es elevada. Por ejemplo, cuando se suministra ácido *p*-aminohipúrico con infusión en dosis bajas, 90% de éste en la sangre arterial es eliminado en un solo paso a través del riñón. Por tanto, se ha vuelto un lugar común calcular el "flujo plasmático renal" al dividir la cantidad de ácido *p*-aminohipúrico en la orina por la concentración plasmática del mismo, haciendo caso omiso de la concentración en la sangre venosa renal. Se puede utilizar el plasma venoso periférico ya que su concentración de este ácido es esencialmente idéntica a la que se encuentra en el plasma arterial que llega al riñón. El valor obtenido debe llamarse **flujo plasmático renal efectivo** (**ERPF**) para indicar que no se midió la concentración en el plasma venoso renal. En seres humanos, dicho flujo promedia alrededor de 625 ml/min.

$$\text{ERPF} = \frac{U_{\text{PAH}}\dot{V}}{P_{\text{PAH}}} = \text{Aclaramiento de PAH } (C_{\text{PAH}})$$

Ejemplo:

Concentración de ácido *p*-aminohipúrico en la orina (U_{PAH}): 14 mg/ml

Flujo de orina ($\dot{V}$): 0.9 ml/min

Concentración de ácido *p*-aminohipúrico en el plasma (P_{PAH}): 0.02 mg/ml

$$\text{ERPF} = \frac{14 \times 0.9}{0.02}$$

$$= 630 \text{ ml/min}$$

Cabe hacer notar que el flujo plasmático renal efectivo determinado de esta manera corresponde al **aclaramiento** del ácido *p*-aminobutírico. Más adelante se describe con detalle el concepto del aclaramiento.

El flujo plasmático renal efectivo puede convertirse en el flujo plasmático renal (RPF) efectivo:

Cociente de extracción de ácido *p*-aminobutírico promedio: 0.9

$$\frac{\text{ERP}}{\text{Cociente de extracción}} = \frac{630}{0.9} = \text{RPF efectivo} = 700 \text{ ml/min}$$

A partir del flujo plasmático renal, con el cual es posible calcular el flujo sanguíneo renal al dividir por 1, menos el hematócrito:

Hematócrito (Hct): 45%

$$\text{Flujo sanguíneo renal} = \text{RPF} \times \frac{1}{1\text{-Hct}}$$

$$= 700 \times \frac{1}{0.55}$$

$$= 1\,273 \text{ ml/min}$$

PRESIÓN EN LOS VASOS RENALES

Se ha medido directamente la presión de los capilares glomerulares en las ratas y se ha observado que es bastante más baja que la prevista, basándose en mediciones indirectas. Cuando la media de la presión arterial periférica tiene cifras de 100 mmHg, la presión en los capilares glomerulares corresponde a 45 mmHg, aproximadamente. La presión desciende a través del glomérulo sólo 1 a 3 mmHg, pero surge un decremento adicional en la arteriola eferente, de manera que la presión en los capilares peritubulares es igual a cerca de 8 mmHg. La presión en la vena renal tiene valores de cerca de 4 mmHg. Los gradientes de presión son similares en los monos "ardilla" y probablemente en los seres humanos, con una presión en los capilares glomerulares que corresponde a casi 40% de la presión arterial periférica.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

La noradrenalina constriñe los vasos renales y su máximo efecto inyectada ocurre en las arterias interlobulillares y en las arteriolas aferentes. El riñón necesita dopamina y produce vasodilatación renal y natriuresis. La angiotensina II lleva a cabo su efecto constrictor sobre las arteriolas aferente y eferente. Las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo de la corteza renal y disminuyen el flujo sanguíneo de la médula renal. La acetilcolina también genera vasodilatación renal. Una dieta rica en proteínas aumenta la presión de los capilares glomerulares e incrementa el flujo sanguíneo del riñón.

FUNCIONES DE LOS NERVIOS RENALES

La estimulación de los nervios renales aumenta la secreción de renina por una acción directa de la noradrenalina liberada en los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares (cap. 39) y aumenta la reabsorción de iones sodio, probablemente por una acción directa de la noradrenalina sobre las células de los túbulos renales. Los túbulos proximal y distal, así como la rama ascendente gruesa del asa de Henle tienen abundante inervación. Cuando los nervios renales son estimulados en grado creciente en animales de experimentación, la primera respuesta es un incremento de la sensibilidad de las células yuxtaglomerulares (cuadro 38-2), seguido de mayor secreción de renina, luego un aumento de la reabsorción de iones sodio y, por último, en el umbral más alto, vasoconstricción renal con disminución de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Todavía no se sabe si el efecto sobre la reabsorción de sodio es mediado por los receptores adrenérgicos α o β y quizá sea mediado por los dos. Tampoco se ha dilucidado la participación funcional de los nervios renales en el metabolismo del sodio ionizado, lo cual en parte se debe a que casi todas las funciones renales parecen normales en los pacientes con riñones trasplantados, y es necesario que transcurra algún tiempo para que dichos riñones adquieran una inervación funcional.

CUADRO 38-2 Respuestas renales a la estimulación gradual del nervio renal

Frecuencia de estimulación del nervio renal (Hz)	RSR[a]	$U_{NA}V$	GFR	RBF[a]
0.25	Ningún efecto sobre los valores basales; aumenta el RSR mediado por estímulos no neurales.	0	0	0
0.50	Aumentado sin modificación de $U_{NA}V$, GFR o RBF.	0	0	0
1.0	Incrementado con disminución o ningún cambio en GFR o RBF.	↓	0	0
2.50	Aumentado con disminución de $U_{NA}V$, GFR, y RBF.	↓	↓	↓

[a] RSR, tasa de secreción de renina, excreción urinaria de sodio; RBF, flujo sanguíneo renal; GFR, tasa de filtración glomerular.

Tomado de DiBona GF: Neural control of renal function: Cardiovascular implications. Hypertension 1989;13:539. Con permiso de la American Heart Association.

La potente estimulación de los riñones por los nervios noradrenérgicos simpáticos origina una reducción intensa del flujo sanguíneo renal. Este efecto es mediado por los receptores adrenérgicos α_1 y, en menor grado, por los receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos. Alguna descarga tónica ocurre en los nervios renales en reposo en animales y seres humanos. Cuando desciende la presión arterial sistémica, la respuesta vasoconstrictora producida por una disminución de la descarga de los nervios barorreceptores, comprende una vasoconstricción renal. El flujo sanguíneo renal se reduce durante el ejercicio y, en menor grado, al levantarse desde la posición de decúbito supino.

AUTORREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Cuando el riñón recibe un flujo sanguíneo a presiones moderadas (90 a 220 mmHg en el perro), la resistencia vascular renal varía con la presión de manera que el flujo sanguíneo renal es relativamente constante (fig. 38-4). La autorregulación de este tipo ocurre en estos órganos y varios factores contribuyen a ello (cap. 33). La autorregulación renal se presenta en riñones desnervados y en los aislados sin riego sanguíneo, pero la impide la utilización de fármacos que paralizan el músculo liso vascular. Aquélla tal vez se produce, en parte, por una respuesta contráctil directa para distender el músculo liso de la arteriola aferente. Quizá también intervenga el óxido nítrico (NO). Asimismo, a presiones de perfusión bajas, la angiotensina II parece participar al constreñir las arteriolas eferentes y, por tanto, al conservar la tasa de filtración

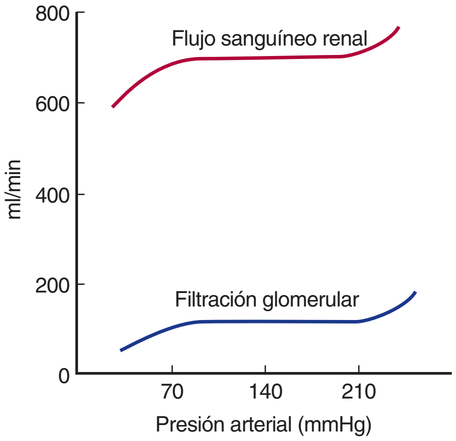


FIGURA 38-4 **Autorregulación en los riñones.**

glomerular. Se considera que ésta es la explicación de la insuficiencia renal, la cual a veces sobreviene en los pacientes con un flujo sanguíneo renal deficiente que son tratados con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y CONSUMO DE OXÍGENO

La principal función de la corteza renal es la filtración de grandes volúmenes de sangre a través de los glomérulos, de manera que no es sorprendente que el flujo sanguíneo de la corteza renal sea relativamente considerable y que se extraiga poco oxígeno de la sangre. El flujo sanguíneo cortical asciende a casi 5 ml/g de tejido renal por minuto (en comparación con 0.5 ml/g/min en el cerebro) y la diferencia del oxígeno de sangre arteriovenosa en todo el riñón es de sólo 14 ml/L de sangre, en comparación con 62 ml/L para el cerebro y 114 ml/L para el corazón (cuadro 34-1). La Po_2 de la corteza renal tiene valores de casi 50 mmHg. Por otra parte, la conservación del gradiente osmótico en la médula renal requiere un flujo sanguíneo relativamente bajo. Por tanto, no es de sorprender que el flujo sanguíneo sea de casi 2.5 ml/g/min en la porción externa de la médula y de 0.6 ml/g/min en la porción interna de la médula. Sin embargo, se realiza un trabajo metabólico, sobre todo para reabsorber sodio ionizado en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, de manera que cantidades de oxígeno relativamente grandes son extraídas de la sangre en la médula renal. La Po_2 de la médula tiene cifras de casi 15 mmHg. Esto hace que la médula sea vulnerable a la hipoxia si se reduce más el flujo sanguíneo. El óxido nítrico, las prostaglandinas y muchos péptidos cardiovasculares en esta región funcionan de una manera paracrina para preservar el equilibrio entre el flujo sanguíneo bajo y las necesidades metabólicas.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

MEDICIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La **tasa de filtración glomerular** (**GFR**) puede medirse en animales de experimentación y en seres humanos sin lesiones mediante la cuantificación de la excreción y la concentración plasmática de una sustancia que se filtre libremente a través de los glomérulos sin ser secretada ni reabsorbida por los túbulos. La cantidad de tal sustancia en la orina por unidad de tiempo debe proporcionarla la filtración exacta del volumen de mililitros de plasma que contenía aquella cantidad. Por ende, si se designa la sustancia con la letra X, el filtrado glomerular equivale a la concentración de X en la orina (U_X) por el **flujo urinario** por unidad de tiempo ($\dot{V}$) divididos por la **concentración plasmática arterial** de X (P_X) o $U_X\dot{V}/P_X$. Este valor se denomina aclaramiento de X (C_X). Desde luego, P_X es igual en todas las partes de la circulación arterial y si X no experimenta ningún metabolismo en los tejidos, la concentración de X en el plasma de sangre venosa periférica puede sustituir a la cifra plasmática en la sangre arterial.

SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA MEDIR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Además del requisito de filtrarse libre y de no ser resorbida ni secretada en los túbulos, una sustancia apropiada para medir el filtrado glomerular no debe ser tóxica y tampoco ha de ser metabolizada por el organismo. La inulina, un polímero de fructosa con un peso molecular de 5 200, presente en las alcachofas de Jerusalén (*Helianthus tuberosus*), satisface estos criterios en los seres humanos y en la mayoría de los animales, y se utiliza ampliamente para cuantificar el filtrado glomerular. En la práctica, se aplica por vía intravenosa una dosis de carga (bolo) de inulina, seguida de una infusión continua para mantener constante la concentración en plasma arterial. Después que se equilibra la inulina con los líquidos corporales, se obtiene una muestra de orina en un periodo exacto y se consigue una muestra de plasma en el momento intermedio durante la recolección. Se evalúan las concentraciones plasmáticas y urinarias de inulina y se calcula el aclaramiento:

$$U_{IN} = 35 \text{ mg/ml}$$

$$\dot{V} = 0.9 \text{ ml/min}$$

$$P_{IN} = 0.25 \text{ mg/ml}$$

$$C_{IN} = \frac{U_{IN}\dot{V}}{P_{IN}} = \frac{35 \times 0.9}{0.25}$$

$$C_{IN} = 126 \text{ ml/min}$$

En perros, gatos y conejos y en otras especies de mamíferos, el aclaramiento de creatinina (C_{Cr}) también puede utilizarse para conocer el filtrado glomerular preciso, pero en los primates, incluidos los seres humanos, los túbulos secretan algo de creatinina y puede reabsorberse una parte de la misma. Además, las valoraciones de creatinina plasmática son inexactas a concentraciones bajas de esta sustancia en virtud de que el método para evaluarla mide pequeñas cantidades de otros complementos plasmáticos. Pese a esto, en los pacientes a menudo se cuantifica la depuración de creatinina endógena. Los valores coinciden muy bien con las cifras del filtrado glomerular que se determinan con la inulina; esto se debe a que, aun con el valor elevado de la $U_{Cr}\dot{V}$ como consecuencia de la secreción tubular, la cifra para la P_{Cr} también es alta como resultado de cromógenos inespecíficos y, por tanto, los errores tienden a neutralizarse. El aclaramiento endógeno de creatinina es fácil de definir y constituye un índice valioso de la función renal, pero cuando se necesitan mediciones precisas del filtrado glomerular, no parece conveniente basarse en un método cuya precisión se debe a la compensación de errores.

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR NORMAL

La velocidad del filtrado glomerular en una persona sana de constitución promedio equivale a alrededor de 125 ml/min. Esta magnitud se correlaciona muy bien con el área de superficie, pero los valores en las mujeres son 10% más bajos que los correspondientes a los varones, inclusive después de la corrección con respecto al área de superficie. Un valor de 125 ml/min es 7.5 L/h, o 180 L/día, en tanto el volumen urinario normal corresponde a casi 1 L/día. Por consiguiente, de manera normal se reabsorbe 99% o más del filtrado. A una velocidad de filtración glomerular de 125 ml/min, en un día los riñones filtran un volumen de líquido equivalente a cuatro tantos del agua corporal total, 15 tantos el volumen del líquido extracelular y 60 tantos el volumen plasmático.

CONTROL DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los factores que controlan la filtración a través de los capilares glomerulares son los mismos que los que determinan la filtración a través de todos los demás capilares (cap. 32), es decir, el tamaño del lecho capilar, la permeabilidad de los capilares y los gradientes de presión hidrostática y osmótica a través de la pared capilar. Para cada nefrona:

$$\text{GFR} = K_f\,[(P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T)]$$

K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular, es el producto de la conductividad hidráulica en la pared de los capilares glomerulares (es decir, su permeabilidad) y el área de superficie de filtración efectiva; P_{GC}, presión hidrostática media en los capilares glomerulares; P_T, presión hidrostática media en el túbulo (espacio de Bowman); π_{GC}, presión oncótica del plasma en los capilares glomerulares y, π_T, presión oncótica del filtrado en el túbulo (espacio de Bowman).

PERMEABILIDAD

La permeabilidad de los capilares glomerulares es casi 50 veces mayor comparada con la de los capilares en el músculo esquelético. Las sustancias neutrales con diámetros moleculares efectivos menores de 4 nm son filtradas libremente, y la filtración de las sustancias neutrales con diámetros de más de 8 nm es casi nula (fig. 38-5). Entre estos valores, la filtración es inversamente proporcional al diámetro. Sin embargo, las sialoproteínas presentes en la pared de los capilares glomerulares tienen carga negativa y los estudios con dextranos de carga aniónica y de carga catiónica indican que las cargas negativas repelen las sustancias de carga negativa en la sangre, lo cual da por resultado que la filtración de las sustancias aniónicas de 4 nm de diámetro sea menor que la mitad de las sustancias neutrales del mismo tamaño. Este fenómeno probablemente explica porqué la albúmina, la cual posee un diámetro molecular efectivo de alrededor de 7 nm, normalmente tenga una concentración glomerular de sólo 0.2% de su concentración plasmática en vez de la concentración más elevada que cabría esperar con base sólo en el diámetro. La albúmina presente en la circulación sanguínea muestra carga negativa. La filtración de sustancias catiónicas es mayor en comparación con la de las sustancias neutrales.

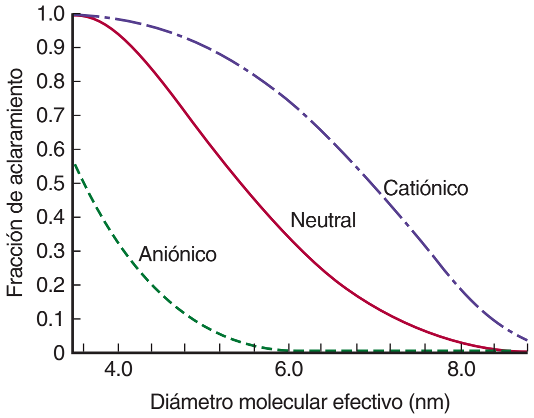


FIGURA 38-5 Efecto de la carga eléctrica sobre la fracción de aclaramiento de las moléculas de dextrano de diversos tamaños en ratas. Las cargas negativas en la membrana glomerular retrasan el paso de moléculas de carga negativa (dextrano aniónico) y facilitan el paso de moléculas de carga positiva (dextrano catiónico). (Con autorización de Brenner BM, Beeuwkes R: The renal circulations. Hosp Pract [julio] 1978;13:35.)

La cantidad de proteína que se halla en la orina normalmente es menor de 100 mg/día y la mayor parte de ésta no es filtrada, sino que se deriva de las células tubulares desprendidas. La presencia de cifras importantes de albúmina en la orina se denomina **albuminuria**. En la nefritis, las cargas negativas en la pared glomerular están disipadas y quizás aparezca albuminuria por este motivo, sin que ocurra un incremento del tamaño de los “poros” de la membrana.

TAMAÑO DEL LECHO CAPILAR

Las contracciones de las células del mesangio pueden alterar el coeficiente de ultrafiltración glomerular y originar un decremento de dicho coeficiente, lo cual se debe en gran parte a una reducción del área disponible para la filtración. La contracción de los puntos donde se bifurcan las asas capilares tal vez desvía el flujo sanguíneo, alejándolo de algunas de las asas y, en otras

CUADRO 38-3 Agentes que producen contracción o relajación de las células del mesangio

Contracción	Relajación
Endotelinas	ANP
Angiotensina II	Dopamina
Vasopresina	PGE_2
Noradrenalina	cAMP
Factor activador de plaquetas	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	
Tromboxano A_2	
PGF_2	
Leucotrienos C_4 y D_4	
Histamina	

PGF_2, prostaglandina F_2; ANP, péptido natriurético auricular; PGE_2, prostaglandina E_2; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

partes, las células del mesangio contraídas se distorsionan y comprimen la luz de los capilares. En el cuadro 38-3, se enumeran los fármacos que se han utilizado para afectar las células del mesangio. La angiotensina II constituye un regulador importante de la contracción del mesangio y en los glomérulos existen receptores de angiotensina II. Además, algunas pruebas indican que las células del mesangio sintetizan renina.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA Y OSMÓTICA

La presión en los capilares glomerulares es más elevada si se le compara con la de otros lechos capilares, en virtud de que las arteriolas aferentes son ramas rectas y cortas de las arterias interlobulillares. Asimismo, las arteriolas eferentes, vasos “corriente abajo” de los glomérulos, muestran una resistencia relativamente elevada. La presión hidrostática capilar es contrarrestada por la presión hidrostática generada en la cápsula de Bowman; también se neutraliza con el gradiente de presión oncótica generado en los capilares glomerulares ($\pi_{GC} - \pi_T$). En situaciones normales, la presión oncótica del filtrado en el túbulo es insignificante, y el gradiente básicamente es igual a la presión oncótica originada por las proteínas plasmáticas.

En la figura 38-6, se muestran las presiones efectivas que se observan en un tipo de ratas. La presión de filtración neta (P_{UF}) tiene cifras 15 mmHg en el extremo aferente de los capilares glomerulares, pero desciende a cero (es decir, si alcanza el equilibrio de la filtración) proximal al extremo eferente de los capilares glomerulares. Esto se debe a que el líquido abandona el plasma y aumenta la presión oncótica conforme la sangre pasa a través de los capilares glomerulares. En la figura 38-6, también se muestra la modificación calculada en $\Delta\pi$ y en un capilar glomerular idealizado. Es evidente, asimismo, que las porciones de los capilares glomerulares de modo normal no contribuyen a la formación del ultrafiltrado glomerular; es decir, el intercambio a través de los capilares glomerulares es limitado por el flujo más que por la difusión. También es notorio que una reducción en la velocidad de elevación de la curva de Δ producida por un aumento en el flujo plasmático renal aumentaría la filtración, ya que incrementaría la distancia donde tendría lugar la filtración a través de los capilares.

(mmHg)

	Extremo aferente	Extremo eferente
P_{GC}	45	45
P_T	10	10
π_{GC}	20	35
P_{UF}	15	0

$$P_{UF} = P_{GC} - P_T - \pi_{GC}$$

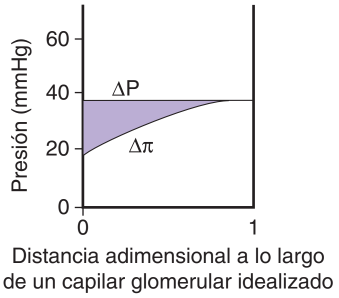


FIGURA 38-6 **Presión hidrostática (P_{GC}) y presión osmótica (π_{GC}) en un capilar glomerular en la rata.** P_T, presión en la cápsula de Bowman; P_{UF}, presión de filtración neta. La presión oncótica del filtrado en el túbulo (π_T) normalmente es insignificante. De manera que la $\Delta\pi = \pi_{GC}$. $\Delta P = P_{GC} - P_T$. (Con autorización de Mercer PF, Maddox DA, Brenner BM: Current concepts of sodium chloride and water transport by the mammalian nephron. West J Med 1974;120:33.)

CUADRO 38-4 **Factores que afectan al filtrado glomerular**

Cambios en el flujo sanguíneo renal
Cambios en la presión hidrostática de los capilares glomerulares
Cambios en la presión arterial sistémica
Constricción arteriolar aferente o eferente
Cambios en la presión hidrostática de la cápsula de Bowman
Obstrucción ureteral
Edema renal en el interior de la cápsula renal tensa
Cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas: deshidratación, hipoproteinemia (factores menores)
Cambios en el K_f
Cambios en la permeabilidad de los capilares glomerulares
Cambios en el área de superficie de filtración efectiva

K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular.

Es muy variable el alcance del equilibrio de la filtración entre las especies, y la medición del coeficiente de ultrafiltración glomerular conlleva algunas incertidumbres. No está bien dilucidado si en el ser humano se logra un equilibrio de la filtración.

CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Las variaciones en los factores descritos en los párrafos precedentes y enumerados en el cuadro 38-4 tienen efectos previsibles sobre el filtrado glomerular. Las modificaciones en la resistencia de los vasos renales como consecuencia de la autorregulación tienden a estabilizar la presión de filtración, pero cuando la presión arterial sistémica media desciende por debajo del intervalo de autorregulación (fig. 38-4), el filtrado glomerular se reduce súbitamente. El filtrado glomerular tiende a mantenerse cuando la constricción de las arteriolas eferentes es mayor comparada con la de las aferentes, pero la constricción de unas y otras disminuye el flujo sanguíneo en los túbulos.

FRACCIÓN DE FILTRACIÓN

El cociente de la tasa de filtración glomerular a flujo plasmático renal, la **fracción de filtración**, normalmente presenta un valor de 0.16 a 0.20. El filtrado glomerular varía menos que el flujo plasmático renal. Cuando hay un descenso de la presión arterial sistémica, el filtrado glomerular desciende menos que el filtrado plasmático renal en virtud de la constricción de las arteriolas eferentes y, por consiguiente, aumenta la fracción de filtración.

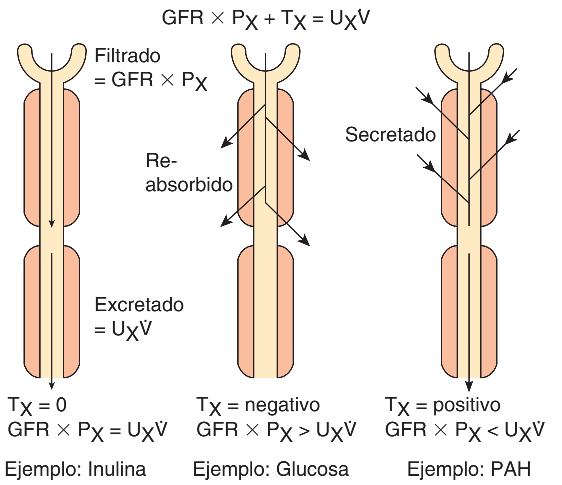

$GFR \times P_X + T_X = U_X\dot{V}$
Filtrado $= GFR \times P_X$
Re-absorbido
Secretado
Excretado $= U_X\dot{V}$
$T_X = 0$
$GFR \times P_X = U_X\dot{V}$
Ejemplo: Inulina
T_X = negativo
$GFR \times P_X > U_X\dot{V}$
Ejemplo: Glucosa
T_X = positivo
$GFR \times P_X < U_X\dot{V}$
Ejemplo: PAH

FIGURA 38-7 **Función tubular.** Véase en el texto la explicación de los símbolos.

FUNCIÓN TUBULAR

CONSIDERACIONES GENERALES

La cantidad de cualquier sustancia (X) filtrada es el producto del filtrado glomerular y la concentración plasmática de la sustancia ($C_{in}P_X$). Las células tubulares pueden añadir mayor concentración de las sustancias al filtrado (secreción tubular), pueden retirar parte de la sustancia o toda la sustancia del mismo (reabsorción tubular) o pueden hacer ambas cosas. La cantidad de la sustancia excretada por unidad de tiempo ($U_X\dot{V}$) equivale a la cantidad filtrada más la **cantidad neta transportada** por los túbulos. Esta última cifra es indicada de manera conveniente por el símbolo T_X (fig. 38-7). El aclaramiento de la sustancia equivale al filtrado glomerular cuando no se produce una secreción tubular neta o reabsorción, y dicho aclaramiento supera a la tasa de filtración glomerular si hay una secreción tubular neta y es menor que el filtrado glomerular cuando ocurre una reabsorción tubular neta.

Gran parte de los conocimientos sobre la filtración glomerular y la función tubular se ha obtenido mediante el empleo de técnicas de micropunción. Es factible insertar micropipetas en los túbulos de riñón viviente y valorar la composición del líquido tubular aspirado con el uso de técnicas microquímicas. Además, se pueden insertar dos pipetas en un túbulo e irrigarse el túbulo *in vivo*. Como alternativa, es posible estudiar *in vitro* los segmentos de túbulos aislados irrigados y se pueden desarrollar células tubulares así como estudiarse en cultivo.

MECANISMOS DE REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULARES

Las proteínas pequeñas y algunas hormonas peptídicas son reabsorbidas en los túbulos proximales mediante endocitosis. Otras sustancias son secretadas o reabsorbidas en los túbulos por difusión pasiva entre las células y a través de éstas por medio de difusión facilitada a través de gradientes químicos o eléctricos o el transporte activo en contra de tales gradientes. El movimiento ocurre por medio de conductos iónicos, moléculas de intercambio, moléculas de cotransporte y bombas. Hoy en día, se han clonado muchas de ellas y se está estudiando su regulación.

Es importante advertir que las bombas y otras unidades de la membrana luminal son diferentes a las halladas en la membrana basolateral. Esta distribución diferente hace posible el desplazamiento neto de solutos a través de los epitelios.

Al igual que los sistemas de transporte en otras partes, el sistema de transporte activo en los riñones tiene una tasa máxima, o **transporte máximo** (**Tm**), a la cual pueden transportar un soluto específico. Como consecuencia, la cantidad de un soluto específico transportado es proporcional a su cifra presente hasta el transporte máximo para el soluto, pero a concentraciones más altas, se **satura** el mecanismo de transporte y no se aprecia un incremento de la cantidad transportada. Sin embargo, los transportes máximos para algunos sistemas son considerables y es difícil saturarlos.

Asimismo, cabe hacer notar que el epitelio tubular, al igual que el del intestino delgado, es un **epitelio poroso** por cuanto las uniones intercelulares hacen posible el paso de agua y electrólitos en cierta medida. El grado en el cual la filtración por esta **vía paracelular** contribuye al flujo neto de líquido y solutos hacia los túbulos y fuera de los mismos es controvertido dado que es difícil cuantificarlo, pero pruebas actuales parecen indicar que es un factor importante en el túbulo proximal. Una indicación de esto es que la paracelina-1, una proteína ubicada en las uniones intercelulares, se relaciona con la reabsorción de iones magnesio (Mg^{2+}), y una mutación con pérdida de función del gen para su síntesis genera una eliminación urinaria intensa de magnesio y calcio (Ca^{2+}) ionizados.

En el cuadro 38-5, se resumen los efectos de la reabsorción y la secreción tubular sobre las sustancias de principal interés fisiológico.

REABSORCIÓN DE IONES SODIO

La reabsorción de iones sodio y cloruro (Cl^-) desempeña una función importante en la homeostasis de los electrólitos y el agua del organismo. Además, el transporte del sodio ionizado se acopla al movimiento de hidrogeniones (H^+), glucosa, aminoácidos, ácidos orgánicos, fosfato y otros electrólitos y sustancias a través de las paredes tubulares. En el cuadro 38-6, se enumeran los principales cotransportadores e intercambiadores que operan en las diversas porciones de la nefrona. En los túbulos proximales, la región gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, los túbulos distales y los túbulos colectores, el ion sodio se desplaza mediante cotransporte o intercambio desde la luz tubular hasta las células epiteliales de los túbulos por medio de sus gradientes de concentración y eléctrico, y luego es bombeado activamente desde estas células hacia el espacio intersticial. El ion sodio es bombeado hacia el intersticio por la Na, K ATPasa activa en la membrana basolateral. Por consiguiente, el sodio es transportado de modo activo fuera de todas los segmentos del túbulo renal, excepto en las porciones delgadas del asa de Henle. En el capítulo 2, se describe con detalle la operación de la bomba de sodio ampliamente distribuida. Ésta origina la extrusión de tres iones sodio en intercambio por dos de potasio, los cuales son bombeados hacia el interior de la célula.

Las células tubulares de la nefrona están conectadas por uniones justas en los bordes luminales, pero hay un espacio entre las células en las áreas restantes de sus bordes laterales. Gran parte del sodio ionizado es transportado de manera activa hacia estas extensiones del espacio intersticial, los **espacios intercelulares laterales** (fig. 38-8).

Normalmente, alrededor de 60% del sodio ionizado filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, principalmente mediante el

CUADRO 38-5 Control renal de los diversos componentes del plasma en un adulto normal con una alimentación promedio

	Por 24 h				
Sustancia	**Filtrada**	**Reabsorbida**	**Secretada**	**Excretada**	**Porcentaje reabsorbido**
Na^+ (meq)	26 000	25 850		150	99.4
K^+ (meq)	600	560[a]	502	90	93.3
Cl^- (meq)	18 000	17 850		150	99.2
HCO_3^- (meq)	4 900	4 900		0	100
Urea (mmol)	870	460[b]		410	53
Creatinina (mmol)	12	1[c]	1[c]	12	
Ácido úrico (mmol)	50	49	4	5	98
Glucosa (mmol)	800	800		0	100
Solutos totales (mosm)	54 000	53 400	100	700	98.9
Agua (ml)	180 000	179 000		1 000	99.4

[a] El ion potasio (K^+) se reabsorbe y se secreta.

[b] La urea se desplaza hacia dentro y fuera de algunas porciones de la nefrona.

[c] Secreción variable y probable reabsorción de la creatinina en el ser humano.

CUADRO 38-6 Proteínas de transporte que intervienen en el movimiento del ion sodio (Na^+) y el cloruro (Cl^-) a través de las membranas apicales de las células tubulares renales[a]

Sitio	Transportador apical	Función
Túbulo proximal	CT de Na^+/glucosa	Captación de Na^+, captación de glucosa
	CT de Na^+/P_i	Captación de Na^+, captación de Pi
	CT de Na^+ y aminoácidos	Captación de Na^+, captación de aminoácido
	CT de Na^+/lactato	Captación de Na^+, captación lactato
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Intercambiador de Cl/base	Captación de Cl^-
Asa ascendente gruesa	CT de Na-K-2Cl	Captación de Na^+, captación de Cl^-, captación de K^+
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Conductos del K^+	Extrusión de K^+ (reciclamiento)
Túbulo contorneado distal	CT del NaCl	Captación de Na^+, captación de Cl^-
Túbulo colector	Conducto del Na^+ (ENaC)	Captación de Na^+

[a] La captación indica el movimiento desde la luz tubular hasta el interior de las células, la extrusión es el movimiento desde el interior de la célula hasta la luz tubular. CT, cotransportador; P_i, fosfato inorgánico.

Modificado con autorización de Schnermann JB, Sayegh El: *Kidney Physiology*. Lippincott-Raven, 1998.

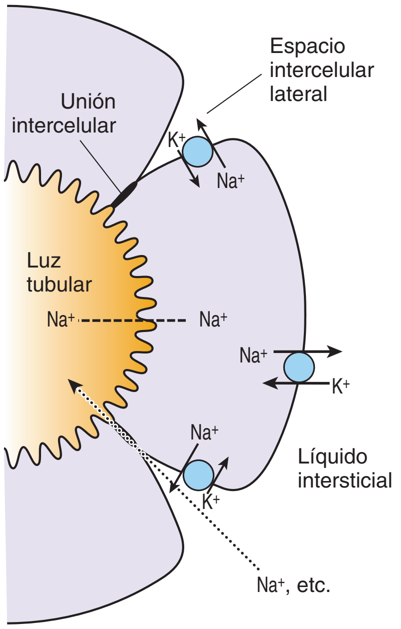


FIGURA 38-8 Mecanismo de reabsorción del ion sodio (Na^+) en el túbulo proximal. Este ion se desplaza fuera de la luz tubular por medio de un mecanismo de cotransporte e intercambio a través de la membrana apical del túbulo (línea de rayas). El sodio ionizado es transportado activamente hacia el líquido intersticial por la Na, K ATPasa que opera en la membrana basolateral (línea continua). El ion potasio (K^+) entra en el líquido intersticial a través de los conductos de potasio. Una pequeña cantidad de ion sodio, otros solutos y agua (H_2O) vuelve a ingresar a la luz tubular mediante el transporte pasivo a través de las uniones intercelulares (líneas punteadas).

intercambio de sodio-hidrógeno (Na-H). Otro 30% es absorbido a través del cotransportador de Na-2Cl-K en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y casi 7% es absorbido por el cotransportador de sodio-cloro (Na-Cl) en el túbulo contorneado distal. La parte restante del ion sodio filtrado, casi 3%, se absorbe a través de los conductos epiteliales de sodio (ENaC) en los túbulos colectores y ésta es la porción que es regulada por la aldosterona en los ajustes homeostásicos del equilibrio de sodio ionizado.

REABSORCIÓN DE GLUCOSA

La glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato se reabsorben junto con el ion sodio en la porción inicial del túbulo proximal (fig. 38-9). En una sección más distal del túbulo, se reabsorbe dicho ion con cloruro. La glucosa suele ser una de las sustancias extraídas de la orina mediante un transporte activo secundario. Ella es filtrada a una tasa aproximada de 100 mg/min (80 mg/100 ml de plasma × 125 ml/min). Básicamente se reabsorbe toda la glucosa y no más de algunos miligramos aparecen en la orina en un periodo de 24 h. La cantidad reabsorbida es proporcional a la filtrada y, por tanto, a la concentración plasmática de glucosa (P_G) multiplicada por el filtrado glomerular hasta conseguir el transporte máximo (Tm_G). Cuando se supera este último, aumenta la cantidad de glucosa en la orina (fig. 38-10). El transporte máximo de glucosa asciende a casi 375 mg/min en los varones y a 300 mg/min en las mujeres.

El **umbral renal** para la glucosa es la concentración plasmática a la cual aparece inicialmente esta sustancia en la orina en cantidades mayores de las mínimas normales. Cabía esperar que el umbral renal fuese de casi 300 mg/100 ml, es decir, 375 mg/min (de transporte máximo de glucosa) divididos por 125 ml/min (tasa de filtración glomerular). No obstante, el umbral renal efectivo es de casi 200 mg/100 ml de plasma arterial, lo cual corresponde a una concentración en sangre venosa de casi 180 mg/100 ml. En la figura 38-10, se muestra porqué el umbral renal efectivo es menor comparado con el umbral previsto. Se obtendría la curva “ideal” que se muestra en este diagrama si el transporte máximo de glucosa en todos los túbulos fuese idéntico, y si toda la glucosa se extrajera de cada túbulo cuando el volumen filtrado estuviese por debajo del transporte máximo de glucosa. Esto no ocurre así y, en el ser humano, por ejemplo, la curva real es redondeada y se desvía bastante de la curva “ideal”. Esta desviación se denomina **desbordamiento**. La magnitud de este último es inversamente proporcional a la avidez con la cual el mecanismo de transporte fija la sustancia que transporta.

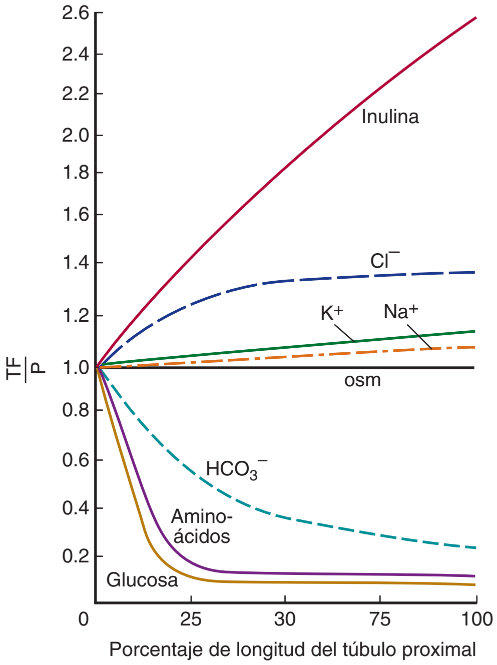


FIGURA 38-9 **Reabsorción de diversos solutos en el túbulo proximal.** TF/P, índice de concentración líquido:plasma tubular. (Cortesía de FC Rector Jr.)

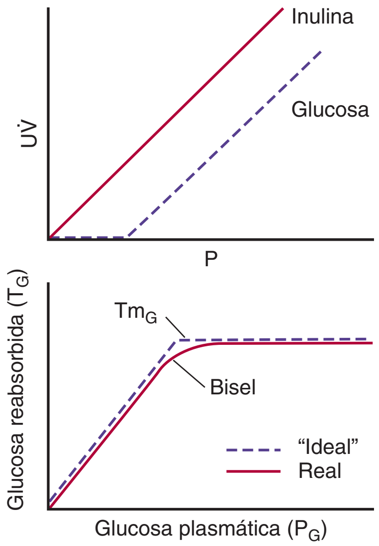


FIGURA 38-10 **Arriba:** relaciones de la concentración plasmática (P) y la excreción (UV) de glucosa e inulina. **Abajo:** relación entre la concentración plasmática de glucosa (P_G) y la cantidad de glucosa que se reabsorbe (T_G).

MECANISMO DE TRANSPORTE DE LA GLUCOSA

La reabsorción de glucosa en los riñones es similar a la de glucosa en el intestino (cap. 27). La glucosa y el sodio ionizado se unen al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) 2 en la membrana apical, y la glucosa es transportada hacia la célula a medida que el ion sodio se desplaza a través de su gradiente eléctrico y químico. Este ion es bombeado después fuera de la célula hacia el intersticio, y la glucosa es conducida por el transportador de glucosa (GLUT) 2 hacia el líquido intersticial. Por lo menos en la rata, se observa también cierto transporte por transportador de glucosa dependiente de sodio 1 y el transportador de glucosa 1.

El SGLT 2 específicamente fija el isómero d de la glucosa y la tasa de transporte de la d-glucosa es muchos tantos mayor que la de la l-glucosa. El transporte de glucosa en los riñones es inhibido, lo mismo que en el intestino, por el glucósido vegetal **florizina**, el cual compite con la d-glucosa por la unión al transportador.

OTROS EJEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

Al igual que la reabsorción de glucosa, la de aminoácidos es muy intensa en la primera porción del túbulo contorneado proximal. La absorción en este sitio se parece a la que ocurre en el intestino (cap. 27). Los principales transportadores en la membrana

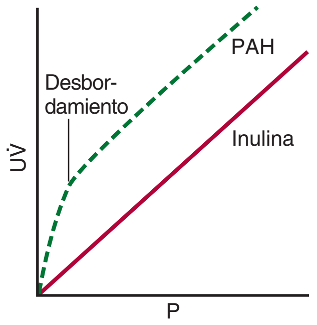


FIGURA 38-11 **Relación entre las concentraciones plasmática (P) y la excreción (UV) de ácido *p*-aminobutírico (PAH) e inulina.**

apical cotransportan sodio ionizado, en tanto los transportadores en las membranas basolaterales no son dependientes de ion sodio. Este último es bombeado fuera de las células por la Na, K ATPasa, y los aminoácidos salen por difusión pasiva o facilitada hacia el líquido intersticial. Parte del cloruro es reabsorbido con sodio ionizado y iones potasio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Además, se han identificado dos miembros de la familia de los **conductos del cloro** en el riñón. Las mutaciones del gen para uno de los conductos renales se vinculan con cálculos renales de calcio e hipercalciuria (**enfermedad de Dent**), pero todavía no se ha esclarecido de qué manera está vinculado el transporte tubular de ion calcio y cloruro.

TRANSPORTE DE ÁCIDO *p*-AMINOBUTÍRICO

La dinámica de transporte de este ácido ilustra la operación de los mecanismos de transporte activo que secretan sustancias hacia el líquido tubular (recuadro clínico 38-1). La carga filtrada de ácido *p*-aminobutírico es una función lineal de la concentración plasmática, pero la secreción del mismo aumenta a medida que se eleva la presión parcial de ácido *p*-aminobutírico (P_{PAH}) sólo hasta que se alcanza una tasa de secreción máxima de ácido *p*-aminobutírico (Tm_{PAH}) (fig. 38-11). Cuando la P_{PAH} es baja, el aclaramiento de ácido *p*-aminobutírico está elevado; pero cuando aumenta la presión parcial de ácido *p*-aminobutírico por encima del transporte máximo de dicho ácido (Tm_{PAH}), el aclaramiento de éste desciende progresivamente. Con el tiempo se acerca al aclaramiento de la inulina (C_{In}) (fig. 38-12), ya que la cantidad de ácido *p*-aminobutírico secretada se convierte en una fracción cada vez más pequeña de la cifra total excretada.

Por lo contrario, el aclaramiento de glucosa es básicamente de cero a valores de presión parcial de glucosa por debajo del umbral renal; sin embargo, por arriba del umbral, el aclaramiento de glucosa aumenta hasta llegar al de inulina a medida que se incrementa la presión parcial de glucosa. Ya se describió antes la utilización del C_{PAH} para conocer el flujo plasmático renal efectivo.

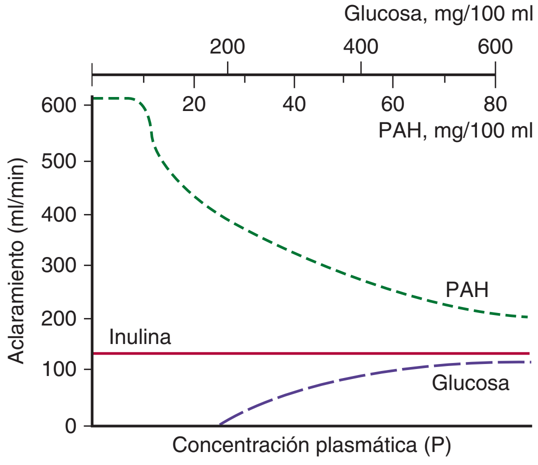


FIGURA 38-12 **Aclaramiento de inulina, glucosa y ácido *p*-aminobutírico (PAH) a diversas concentraciones plasmáticas de cada sustancia en el ser humano.**

RECUADRO CLÍNICO 38-1

Otras sustancias secretadas por los túbulos

Los derivados del ácido hipúrico además del ácido *p*-aminobutírico (PAH), el rojo fenólico y otros colorantes a base de sulfonftaleína, la penicilina y diversos colorantes yodados son secretados activamente hacia el líquido tubular. Las sustancias que normalmente se generan en el organismo y son secretadas por los túbulos comprenden diversos sulfatos etéreos, esteroides y otros glucurónidos, así como el ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina.

RETROALIMENTACIÓN TUBULOGLOMERULAR Y EQUILIBRIO GLOMERULOTUBULAR

Las señales provenientes del túbulo renal en cada nefrona retroalimentan para afectar la filtración en su glomérulo. A medida que aumenta la tasa de flujo a través de la rama ascendente del asa de Henle y la primera porción del túbulo distal, disminuye la filtración glomerular en la misma nefrona y, por lo contrario, una reducción en el flujo incrementa el filtrado glomerular (fig. 38-13).

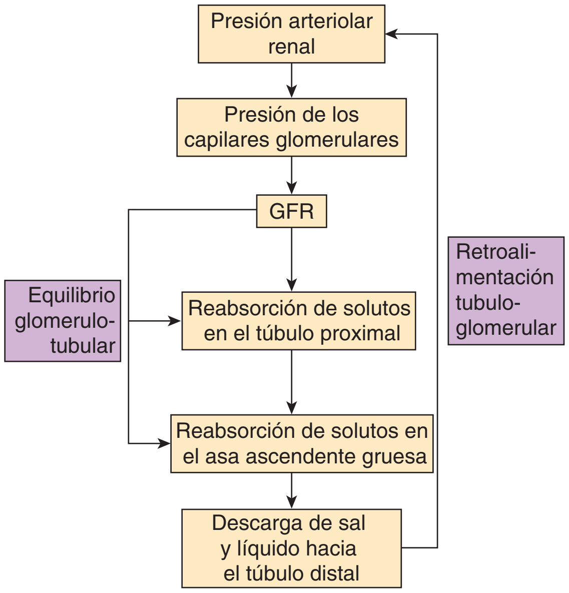

Presión arteriolar renal
Presión de los capilares glomerulares
GFR
Equilibrio glomerulo-tubular
Reabsorción de solutos en el túbulo proximal
Retroali-mentación tubulo-glomerular
Reabsorción de solutos en el asa ascendente gruesa
Descarga de sal y líquido hacia el túbulo distal

FIGURA 38-13 **Mecanismos del equilibrio glomerulotubular y la retroalimentación tubuloglomerular.**

Este proceso, denominado **retroalimentación tubuloglomerular**, tiende a conservar la constancia de la carga que llega al túbulo distal.

El sensor para esta respuesta es la **mácula densa**. La cantidad de líquido que entra en el túbulo distal en el extremo de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, depende de la cantidad de ion sodio y cloruro presente en el mismo. Estos iones ingresan a las células de la mácula densa a través del cotransportador de Na-K-2Cl que opera en sus membranas apicales. El aumento de sodio ionizado produce un incremento de la actividad de la Na, K ATPasa, y un aumento consecutivo en la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP) propicia la formación de más adenosina. Tal vez esta última es secretada por la membrana basal de las células. Ella ejerce su acción a través de los receptores de adenosina A_1 sobre las células de la mácula densa e incrementa su liberación de iones calcio hacia el músculo liso vascular en las arteriolas aferentes. Esto genera vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una disminución consecutiva del filtrado glomerular. Probablemente un mecanismo similar genera una señal que reduce la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes en la arteriola aferente (cap. 39), pero esto aún no se ha esclarecido.

Por lo contrario, un incremento del filtrado glomerular origina un aumento de la reabsorción de solutos y, por ende, de agua, principalmente en el túbulo proximal, de manera que, en general, el porcentaje de soluto reabsorbido se mantiene constante. Este proceso se llama **equilibrio glomerulotubular** y es muy notorio para el ion sodio. El cambio en la reabsorción de dicho ion ocurre al cabo de algunos segundos después de un cambio en la filtración, de manera que quizás intervenga un factor humoral extrarrenal. Un factor corresponde a la presión oncótica en los capilares peritubulares. Cuando el filtrado glomerular es alto, hay un incremento relativamente considerable de la presión oncótica del plasma que sale de los glomérulos a través de las arteriolas eferentes y, por consiguiente, de sus ramas capilares. Esto eleva la reabsorción de sodio ionizado del túbulo. Sin embargo, también intervienen otros mecanismos intrarrenales aún no identificados.

TRANSPORTE DE AGUA

En situaciones normales, se filtran a través del glomérulo 180 L de líquido por día, en tanto el volumen urinario promedio por día asciende a casi 1 L. Se puede excretar la misma cantidad de soluto por 24 h en un volumen urinario de 500 ml, con una concentración de 1 400 mosm/kg o en un volumen de 23.3 litros con una concentración de 30 mosm/kg (cuadro 38-7). Estas cifras demuestran dos hechos importantes. En primer lugar, se reabsorbe un mínimo del 87% del agua filtrada, aun cuando el volumen urinario sea de 23 L y, en segundo lugar, la reabsorción de la parte restante del agua filtrada puede variar sin afectar la excreción total de solutos. Por tanto, cuando está concentrada la orina, el agua se retiene más que los solutos y, cuando se halla diluida, se pierde agua del organismo más que los solutos. Los dos hechos tienen gran importancia en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. Un control decisivo de la diuresis de agua lo lleva a cabo la vasopresina, la cual actúa sobre los túbulos colectores.

ACUAPORINAS

La difusión rápida de agua a través de las membranas celulares depende de la presencia de los conductos de agua, las proteínas de la membrana integral denominadas **acuaporinas**. Hasta el momento, se han clonado 13 acuaporinas. Sin embargo, sólo cuatro de ellas (acuaporinas 1, 2, 3 y 4) desempeñan una función decisiva en el riñón. Más adelante, se analizan las funciones que desempeñan las acuaporinas 1 y 2 en el transporte renal de agua.

TÚBULO PROXIMAL

El transporte activo de muchas sustancias ocurre desde el líquido presente en el túbulo proximal, pero algunos estudios de micropunción han demostrado que el líquido se preserva básicamente isoosmótico en el extremo del túbulo proximal (fig. 38-9). La **acuaporina 1** se ubica en la membrana basolateral tanto como en la apical de los túbulos proximales, y su presencia permite el desplazamiento rápido del agua fuera del túbulo a través de los gradientes osmóticos establecidos por el transporte activo de solutos y se mantiene la isotonicidad. Dado que el cociente de la concentración en el plasma (TF/P) de la sustancia no reabsorbible inulina corresponde a 2.5 a 3.3 en el extremo del túbulo proximal, se deduce que para el tiempo en que el filtrado llega a este punto, se ha retirado 60 a 70% del soluto filtrado y 60 a 70% del agua filtrada (fig. 38-14).

Cuando se produjo supresión génica de la acuaporina 1 en ratones, la permeabilidad del agua en el túbulo proximal se redujo 80%. Al someter a deshidratación a los ratones, su osmolalidad urinaria no aumentó (<700 mosm/kg), aun cuando estuviesen presentes otras acuaporinas renales. En personas con mutaciones que eliminan la actividad de la acuaporina 1, la anomalía del metabolismo del agua no es tan grave, aunque su respuesta a la deshidratación está alterada.

CUADRO 38-7 **Alteraciones del metabolismo del agua producidas por la vasopresina en seres humanos. En cada caso, la carga osmótica expresada es 700 mosm/día**

	GFR (ml/min)	Porcentaje de reabsorción de agua filtrada	Volumen de orina (L/día)	Concentración de orina (mosm/kg H_2O)	Ganancia o pérdida de agua más que de soluto (L/día)
Orina isotónica con respecto al plasma	125	98.7	2.4	290	. . .
Vasopresina (antidiuresis máxima)	125	99.7	0.5	1 400	Ganancia de 1.9
Sin vasopresina (diabetes insípida “completa”)	125	87.1	23.3	30	Pérdida de 20.9

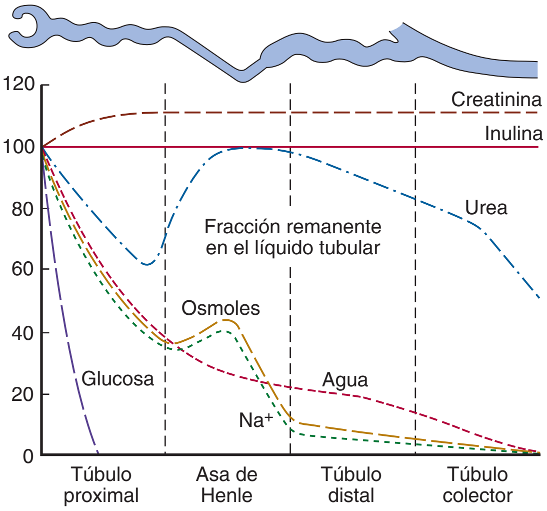


FIGURA 38-14 Cambios en el porcentaje de la cantidad filtrada de sustancias que permanecen en el líquido tubular en toda la longitud de la nefrona cuando hay presente vasopresina. (Modificada de Sullivan LP, Grantham JJ: *Physiology of the Kidney,* 2nd ed. Lea & Febiger, 1982.)

ASA DE HENLE

Según se mencionó antes, las asas de Henle de las nefronas yuxtaglomerulares se sumergen de manera profunda en las pirámides medulares antes de drenar hacia los túbulos contorneados distales en la corteza, y todos los túbulos colectores descienden de nuevo a través de las pirámides medulares para drenar en las puntas de las pirámides hacia la pelvis renal. Hay un incremento graduado de la osmolalidad del intersticio de las pirámides en el ser humano: la osmolalidad en las puntas de las papilas puede llegar a casi 1 200 mosm/kg de agua, aproximadamente cuatro tantos la del plasma. La rama descendente del asa de Henle es permeable al agua, dada la presencia de **acuaporina 1** tanto en la membrana apical como en la basolateral, pero la rama ascendente es impermeable al agua (cuadro 38-8). Los iones sodio y potasio y el cloruro son cotransportados fuera del segmento grueso de la rama ascendente. Como consecuencia, el líquido que se halla en la rama descendente del asa de Henle se vuelve **hipertónico** a medida que el agua sale del túbulo hacia el intersticio hipertónico. En la rama ascendente, aquél se torna más diluido por el desplazamiento de ion sodio y cloruro fuera de la luz tubular, y cuando el líquido llega a la parte superior del haz de la rama ascendente (el llamado segmento de dilución) se vuelve entonces **hipotónico** con respecto al plasma. Al pasar por la rama descendente del asa de Henle, se reabsorbe otro 15% del agua filtrada, de manera que aproximadamente 20% del agua filtrada entra en el túbulo distal y, en este punto, el cociente TF/P de la inulina equivale a casi 5.

En la rama ascendente gruesa, un transportador cotransporta un ion sodio, un ion potasio y un cloruro desde la luz tubular hasta las células tubulares. Éste es otro ejemplo del transporte activo secundario; el sodio ionizado experimenta un transporte activo desde las células hasta el intersticio gracias a la Na, K ATPasa presente en las membranas basolaterales de las células, lo cual conserva bajo el ion sodio intracelular. El transportador de Na-K-2Cl tiene dos dominios transmembrana con aminos y carboxilos terminales intracelulares; es un miembro de una familia de transportadores encontrada en muchos otros lugares, como las glándulas salivales, el tubo digestivo y las vías respiratorias.

El ion potasio se difunde de nuevo hacia la luz tubular y vuelve hacia el intersticio a través de los conductos de ROMK (conducto del potasio de la membrana apical) y otros conductos de potasio. El cloruro se desplaza hacia el intersticio a través de los conductos del ClC-Kb (fig. 38-15).

CUADRO 38-8 Permeabilidad y transporte en diversos segmentos de la nefrona

	Permeabilidad			
	H_2O	Urea	NaCl	Transporte activo de Na^+
Asa de Henle				
Rama descendente delgada	4+	+	±	0
Rama ascendente delgada	0	+	4+	0
Rama ascendente gruesa	0	±	±	4+
Túbulo contorneado distal	±	±	±	3+
Túbulo colector				
Porción cortical	3+*	0	±	2+
Porción medular externa	3+*	0	±	1+
Porción medular interna	3+*	3+	±	1+

[a] Los datos están basados en estudios de riñones de conejos y humanos. Los valores indicados con asteriscos corresponden a cuando está presente la vasopresina. Estos valores son 1+ si no hay vasopresina. NaCl, cloruro de sodio.

Modificado con autorización de Kokko JP: Renal concentrating and diluting mechanisms. Hosp Pract [Feb] 1979;110:14.

TÚBULO DISTAL

El túbulo distal, sobre todo su primera parte, es en efecto una extensión del segmento grueso de la rama ascendente; es relativamente impermeable al agua, y la reabsorción constante de soluto más que solvente diluye más el líquido tubular.

TÚBULOS COLECTORES

Éstos muestran dos porciones: una cortical y una medular. Los cambios de la osmolalidad y el volumen en los túbulos colectores dependen de la cantidad de vasopresina que actúa sobre los túbulos. Esta hormona antidiurética de la neurohipófisis aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores al agua. La sustancia clave para la acción de la vasopresina sobre los túbulos colectores es la acuaporina 2. A diferencia de las demás acuaporinas, ésta se almacena en las vesículas intracitoplásmicas de las células principales. La vasopresina hace posible una inserción rápida de estas vesículas en la membrana apical de

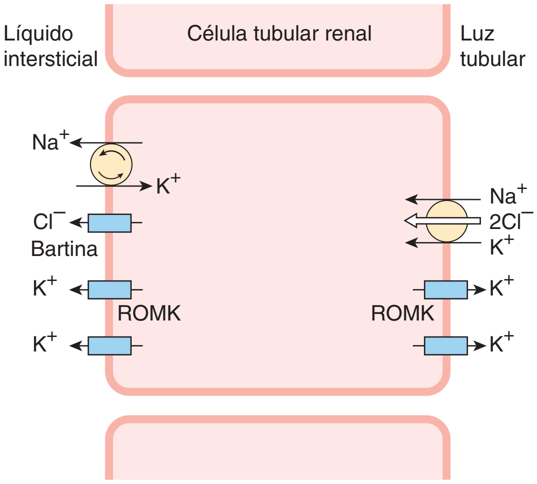


FIGURA 38-15 Transporte de cloruro de sodio (NaCl) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El cotransportador de Na-K-2Cl desplaza estos iones hacia la célula tubular mediante el transporte activo secundario. El ion sodio (Na^+) es transportado fuera de la célula hacia el intersticio por la Na, K ATPasa en la membrana basolateral de la célula. El cloruro (Cl^-) sale en los conductos basolaterales del ClC-Kb Cl^-. La bartina, una proteína de la membrana celular, es esencial para la función normal de ClC-Kb. El ion potasio (K^+) se desplaza desde la célula hasta el intersticio y la luz tubular mediante el ROMK y otros conductos de potasio (recuadro clínico 38-2).

las células. El efecto es mediado por el receptor de vasopresina V_2, el 5-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y la proteína cinasa A. Intervienen elementos citoesqueléticos, como las proteínas motrices que se encuentran en el microtúbulo (dineina y dinactina) al igual que las proteínas fijadoras de filamento de actina como la miosina 1.

Cuando hay suficiente vasopresina para producir una antidiuresis máxima, el agua se desplaza fuera del líquido hipotónico que entra en los túbulos colectores corticales hacia el intersticio de la corteza, y el líquido tubular se vuelve isotónico. De esta manera, se retira hasta 10% del agua filtrada. El líquido isotónico ingresa luego a los túbulos colectores de la médula con un cociente de TF/P de inulina de casi 20. Otro 4.7% adicional o más del filtrado se reabsorbe hacia el intersticio hipertónico de la médula renal, lo cual genera una orina concentrada con un cociente TF/P de inulina de más de 300. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede llegar a 1 400 mosm/kg de agua, lo cual corresponde a cinco tantos la osmolalidad del plasma, reabsorbiéndose un total de 99.7% del agua filtrada (cuadro 38-7). En otras especies, es aún mayor la capacidad para concentrar la orina. La osmolalidad máxima de la orina es de casi 2 500 mosm/kg en perros, aproximadamente 3 200 mosm/kg en ratas de laboratorio y de hasta 5 000 mosm/kg en algunos roedores del desierto.

Cuando no se dispone de vasopresina, el epitelio del túbulo colector es relativamente impermeable al agua. Por tanto, el líquido se mantiene hipotónico, y grandes volúmenes fluyen hacia la pelvis renal. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede ascender hasta 30 mosm/kg de agua. La impermeabilidad de las regiones distales de la nefrona no es absoluta; junto con la sal que es bombeada fuera del líquido del túbulo colector, alrededor de 2% del agua filtrada se reabsorbe cuando no está presente la vasopresina. Sin embargo, puede excretarse hasta 13% del agua filtrada, y el flujo urinario puede llegar a 15 ml/min o más.

RECUADRO CLÍNICO 38-2

Mutaciones de genes para transportadores renales

Las mutaciones de genes individuales para muchos transportadores y conductos de sodio renales originan síndromes específicos, como el de Bartter, el de Liddle y la enfermedad de Dent. Se ha descrito gran número de mutaciones.

El **síndrome de Bartter** es un trastorno infrecuente, pero interesante, causado por el transporte anómalo en el asa ascendente gruesa. Se caracteriza por la pérdida crónica de ion sodio en la orina y la hipovolemia resultante que produce estimulación de la secreción de renina y aldosterona sin hipertensión, más hiperpotasemia y alcalosis. El trastorno puede generarse por mutaciones con pérdida de función en el gen para cualquiera de cuatro proteínas clave: el cotransportador de Na-K-2Cl, el conducto del K^+ ROMK, el conducto para el Cl^- ClC-Kb o la **bartina**, una proteína de la membrana integral descrita recientemente, la cual es necesaria para la función normal de los conductos del Cl^- ClC-Kb.

La estría vascular en el oído interno interviene en el mantenimiento de la concentración elevada de iones potasio (K^+) en la escala media que es esencial para la audición normal. Contiene los conductos del Cl^- ClC-Kb y ClC-Ka. El síndrome de Bartter vinculado con la mutación de los conductos de ClC-Kb no se relaciona con sordera en virtud de que los conductos de ClC-Ka pueden transportar la carga. Sin embargo, los dos tipos de conductos de cloruro son dependientes de la bartina, de manera que los pacientes con el síndrome de Bartter debido a la bartina mutada también son sordos.

Otro efecto interesante involucra las proteínas policistina 1 (PKD-1) y policistina 2 (PKD-2). La primera al parecer es un receptor de iones calcio (Ca^{2+}) que activa un conducto iónico inespecífico vinculado con la proteína policistina 2. Se desconoce la función normal de este conducto iónico evidente, pero las dos proteínas son anómalas en la **nefropatía poliquística autosómica dominante**, en la cual el parénquima renal es reemplazado de modo progresivo por quistes llenos de líquido hasta que se produce una insuficiencia renal completa.

MECANISMO DE CONTRACORRIENTE

El mecanismo de concentración depende de la preservación de un gradiente de **osmolalidad creciente** en las pirámides medulares. Este gradiente es producido por la operación de las asas de Henle como **multiplicadores de contracorriente**, y se conserva gracias a la actividad de los vasos rectos como **intercambiadores de contracorriente**. Un sistema de contracorriente es uno en el cual, por un tramo, el flujo de entrada se desplaza paralelo, en sentido contrario, muy cerca del flujo de salida. Esto se observa tanto en las asas de Henle como en los vasos rectos de la médula renal (fig. 38-3).

La operación de cada asa de Henle como un multiplicador de contracorriente depende de la elevada permeabilidad de la rama descendente delgada al agua (gracias a la acuaporina 1), del transporte activo de ion sodio y cloruro fuera de la rama ascendente gruesa y de la afluencia del líquido tubular desde el túbulo proximal y su salida hacia el túbulo distal. El proceso puede explicarse al utilizar los pasos hipotéticos que llevan al

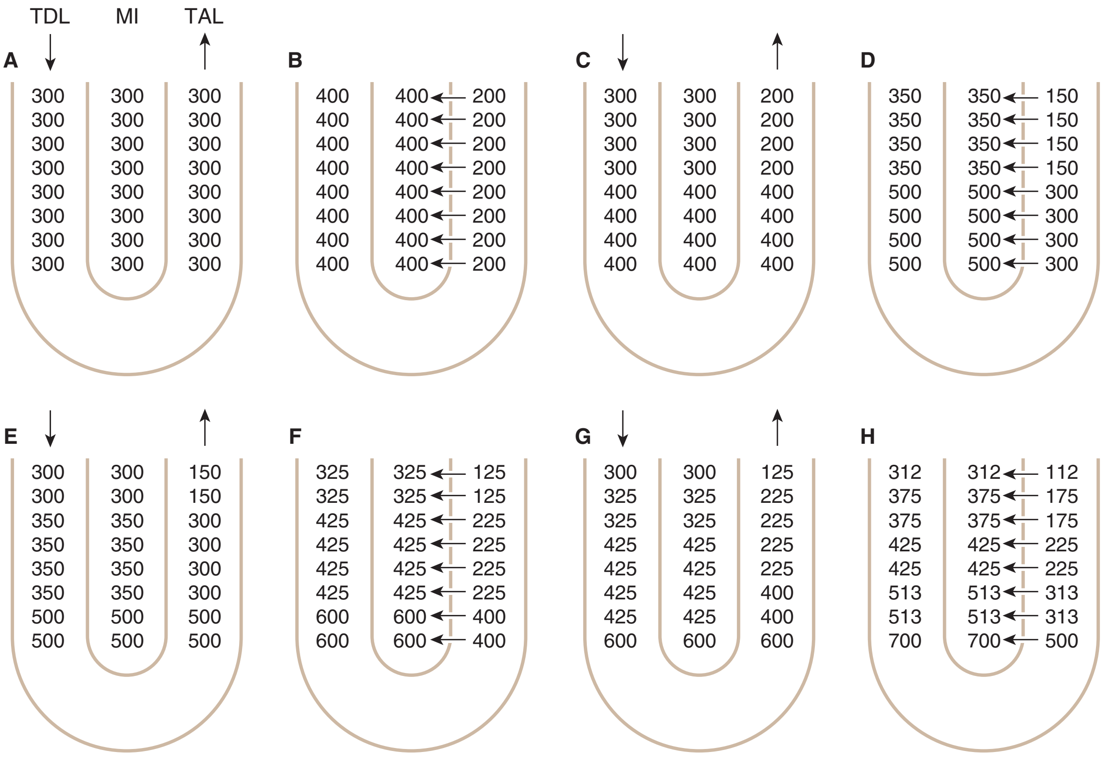

TDL
MI
TAL
A
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
300 300 300
B
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
400 400 200
C
300 300 200
300 300 200
300 300 200
300 300 200
400 400 400
400 400 400
400 400 400
400 400 400
D
350 350 150
350 350 150
350 350 150
350 350 150
500 500 300
500 500 300
500 500 300
500 500 300
E
300 300 150
300 300 150
350 350 300
350 350 300
350 350 300
350 350 300
500 500 500
500 500 500
F
325 325 125
325 325 125
425 425 225
425 425 225
425 425 225
425 425 225
600 600 400
600 600 400
G
300 300 125
325 325 225
325 325 225
425 425 225
425 425 225
425 425 400
425 425 400
600 600 600
H
312 312 112
375 375 175
375 375 175
425 425 225
425 425 225
513 513 313
513 513 313
700 700 500

FIGURA 38-16 **Operación del asa de Henle como un multiplicador de contracorriente que produce un gradiente de hiperosmolaridad en el intersticio medular (MI).** TDL, asa delgada descendente; TAL, asa gruesa ascendente. La generación del gradiente se ilustra según ocurre en pasos hipotéticos, comenzando en A, donde la osmolalidad en las dos ramas y en el intersticio equivale a 300 mosm/kg de agua. Las bombas que operan en la rama ascendente gruesa desplazan sodio ionizado (Na^+) y cloruro (Cl^-) hacia el intersticio, lo cual aumenta su osmolalidad a 400 mosm/kg, y esto se equilibra con el líquido que se encuentra en la rama descendente delgada. Sin embargo, el líquido isotónico continúa fluyendo hacia la rama descendente delgada y el líquido hipotónico sale de la rama ascendente gruesa. La operación constante de las bombas propicia que el líquido abandone la rama ascendente gruesa aún más hipotónico, en tanto se acumula la hipertonicidad en el vértice del asa. (Modificada con autorización de Johnson LR [editor]: *Essential Medical Physiology,* Raven Press, 1992.)

estado de equilibrio normal, aunque dichos pasos no ocurran *in vivo*. También es importante recordar que el equilibrio se mantiene a menos que se elimine por depuración el gradiente osmótico. En la figura 38-16, se resumen estos pasos para una nefrona cortical que no posee una rama ascendente delgada. Se presupone primero un estado en el cual la osmolalidad equivale a 300 mosm/kg de agua en todas las ramas descendente y ascendente, así como en el intersticio medular (fig. 38-16A). Se presupone además que las bombas que operan en la rama gruesa ascendente pueden bombear 100 mosm/kg de ion sodio y cloruro desde el líquido tubular hasta el intersticio, con aumento de la osmolalidad intersticial a 400 mosm/kg de agua. El agua se desplaza luego fuera de la rama descendente delgada y su contenido se equilibra con el intersticio (fig. 38-16B). Sin embargo, el líquido que contiene 300 mosm/kg de agua ingresa de continuo a esta rama desde el túbulo proximal (fig. 38-16C), de manera que se reduce el gradiente contra el cual se bombean ion sodio y cloruro, y entra una mayor cantidad al intersticio (fig. 38-16D). Mientras tanto, el líquido hipotónico fluye hacia el túbulo distal y el líquido isotónico, después hipertónico, fluye hacia la rama gruesa ascendente. El proceso se preserva al repetirse y el resultado final es un gradiente de osmolalidad desde la parte superior hasta la base del asa.

En las nefronas yuxtaglomerulares con asas más largas y ramas ascendentes delgadas, el gradiente osmótico se dispersa a una mayor distancia, y la osmolalidad en la punta del asa es mayor. Esto se debe a que la rama ascendente delgada es relativamente impermeable al agua, pero permeable al ion sodio y al cloruro. Por consiguiente, dichos iones se desplazan a través de sus gradientes de concentración hacia el intersticio, y se presenta una multiplicación de la contracorriente pasiva adicional. Cuanto mayor sea la longitud del asa de Henle, tanto mayor será la osmolalidad que puede conseguirse en el vértice de la médula renal.

El gradiente osmótico en las pirámides medulares no duraría mucho si el ion sodio y la urea de los espacios intersticiales fuesen retirados de la circulación. Estos solutos se mantienen en las pirámides principalmente porque los vasos rectos operan como intercambiadores de contracorriente (fig. 38-17). Los solutos se difunden fuera de los vasos, conduciendo la sangre a través de la corteza y hacia los vasos que descienden hacia la pirámide. Por lo contrario, el agua se difunde fuera de los vasos descendentes y hacia los vasos ascendentes fenestrados. Por tanto, los solutos tienden a recircular en la médula y, el agua, a desviarse de la misma, de manera que se conserva la hipertonicidad. El agua reabsorbida de los túbulos colectores en las pirámides también es reabsorbida por los vasos rectos y entra en la circulación general. El intercambio de contracorriente es un proceso pasivo, el cual depende del desplazamiento de agua y quizá no preserve el gradiente osmótico en las pirámides si se detuviera el proceso de multiplicación de contracorriente en las asas de Henle.

Conviene subrayar que hay un gradiente osmótico muy grande en el asa de Henle y, si está presente la vasopresina, en los túbulos colectores. Este sistema de contracorriente hace posible

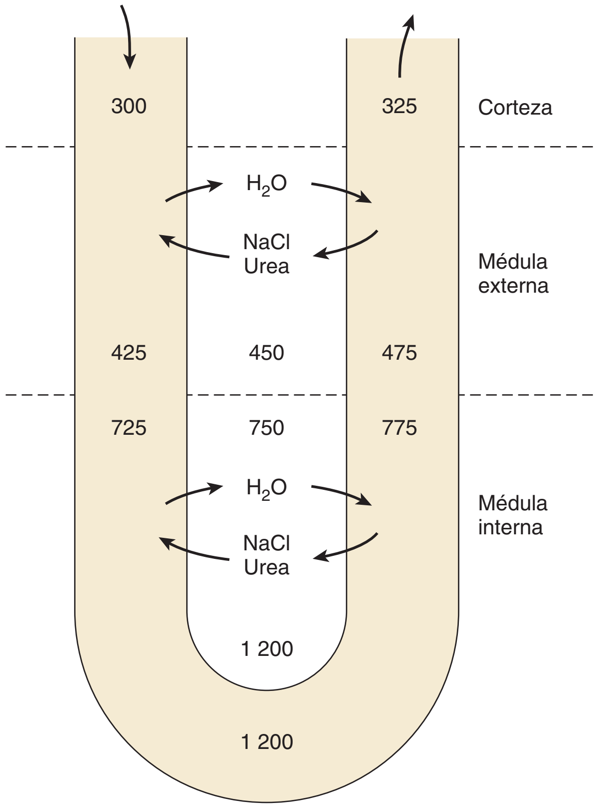


FIGURA 38-17 **Operación de los vasos rectos como intercambiadores de contracorriente en el riñón.** El cloruro de sodio (NaCl) y la urea se difunden fuera de la rama ascendente del vaso y hacia la rama descendente, en tanto el agua hace lo propio fuera de la rama descendente y hacia la ascendente del asa vascular.

este gradiente al difundirse a lo largo de un sistema de túbulos de 1 cm o más de longitud, en vez de hacerlo a través de una sola capa de células, la cual sólo tiene pocos micrómetros de espesor. Existen otros ejemplos de la operación de los intercambiadores de contracorriente en animales. Uno es el intercambio de calor entre las arterias y las venas concomitantes de las extremidades. En un grado menor en el ser humano, pero más en los mamíferos que viven en agua fría, el calor es transferido desde la sangre arterial que fluye hacia las extremidades hasta las venas adyacentes, las cuales drenan la sangre de nuevo hacia el cuerpo; por ello, las puntas de las extremidades se enfrían mientras el resto del cuerpo conserva calor.

FUNCIÓN DE LA UREA

La urea contribuye al establecimiento del gradiente osmótico de las pirámides medulares y a la habilidad de formar una orina concentrada en los túbulos colectores. El transporte de urea es mediado por transportadores de esta molécula, al parecer mediante difusión facilitada. Se conocen por lo menos cuatro isoformas de la proteína de transporte UT-A en los riñones (UT-A1 a UT-A4); se encuentra UT-B en los eritrocitos. La cantidad de urea en el intersticio medular y, como consecuencia, en la orina, varía según la concentración de urea filtrada y ésta, a su vez, cambia según el aporte de proteína de los alimentos. Por tanto, una alimentación rica en proteínas aumenta la habilidad de los riñones para concentrar la orina.

DIURESIS OSMÓTICA

La presencia de grandes cantidades de solutos no reabsorbidos en los túbulos renales origina un aumento del volumen urinario, lo cual se denomina **diuresis osmótica**. Los solutos no reabsorbidos en los túbulos proximales ejercen un efecto osmótico considerable, ya que el volumen del líquido tubular disminuye y su concentración aumenta. Como consecuencia, “conservan el agua en los túbulos”. Además, es limitado el gradiente de concentración en contra del cual puede bombearse sodio ionizado fuera de los túbulos proximales. En situaciones normales, el movimiento de agua fuera del túbulo proximal impide la aparición de cualquier gradiente ostensible, pero la concentración de ion sodio en el líquido desciende cuando se reduce la reabsorción de agua debido a la presencia de mayores cantidades de solutos no reabsorbibles en el líquido tubular. Así, se obtiene el gradiente de concentración limitante y se evita la reabsorción proximal adicional de ion sodio; una mayor cantidad de este último permanece en el túbulo y el agua se preserva en el mismo. El resultado es que se presenta al asa de Henle un volumen muy aumentado de líquido isotónico. Este líquido tiene menor concentración de ion sodio, pero aumenta la cifra total de este elemento que llega al asa por unidad de tiempo. En el asa, la reabsorción de agua y sodio ionizado disminuye en virtud del decremento de la hipertonicidad medular. La reducción se debe principalmente a la menor reabsorción de los iones sodio, potasio y cloruro en la rama ascendente del asa a causa del gradiente de concentración limitante para conseguir la reabsorción de sodio ionizado. Una mayor cifra de líquido pasa a través del túbulo distal y dado el decremento del gradiente osmótico a lo largo de las pirámides medulares, se reabsorbe menos agua en los túbulos colectores. El resultado es un notable aumento en el volumen urinario y la excreción de sodio ionizado y otros electrólitos.

La diuresis osmótica se produce por el uso de compuestos, como el manitol y los polisacáridos afines, que son filtrados pero no reabsorbidos. También surge por las sustancias naturales cuando ellas están presentes en cantidades que sobrepasan la capacidad de los túbulos para reabsorberlas. Por ejemplo en la **diabetes mellitus**, si la glucemia está elevada, la glucosa en el filtrado glomerular se incrementa; por tanto, la carga filtrada supera el transporte máximo de glucosa y la glucosa se mantiene en los túbulos, lo cual genera poliuria. La diuresis osmótica también puede ser producida por la infusión de gran cantidad de cloruro de sodio o urea.

Es importante reconocer la diferencia entre la diuresis osmótica y la diuresis de agua. En la diuresis de esta última, la cantidad de agua reabsorbida en las porciones proximales de la nefrona es normal, y el flujo de orina máximo que puede generarse asciende a unos 16 ml/min. En la diuresis osmótica, el aumento del flujo urinario se debe a un decremento de la reabsorción de agua en los túbulos proximales y las asas, con lo cual aparecen flujos de orina muy importantes. A medida que aumenta la carga de soluto excretado, la concentración de la orina se acerca a la del plasma (fig. 38-18) pese a la máxima secreción de vasopresina, ya que una fracción cada vez mayor de orina excretada se encuentra en el líquido isotónico del túbulo proximal. Si se presenta una diuresis osmótica en un animal con diabetes insípida, la concentración de orina se eleva por la misma causa.

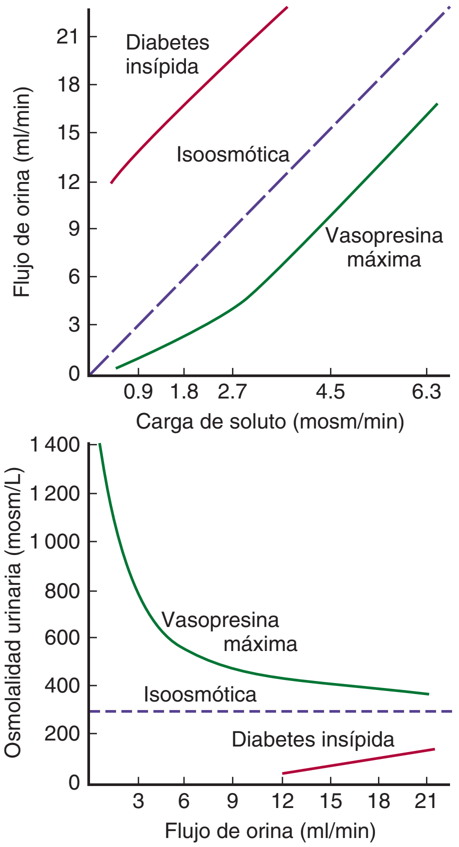


FIGURA 38-18 Relación aproximada entre la concentración de orina y el flujo de orina en la diuresis osmótica en seres humanos. La línea de rayas en el diagrama inferior indica la concentración en la cual la orina es isoosmótica con el plasma. (Con autorización de Berliner RW, Giebisch G en: *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice,* 9th ed. Brobeck JR [editor]. Williams & Wilkins, 1979.)

RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ORINA CON EL FILTRADO GLOMERULAR

La magnitud del gradiente osmótico en las pirámides medulares aumenta cuando la velocidad del flujo de líquido a través de las asas de Henle disminuye. Una reducción del filtrado glomerular, como la originada por la deshidratación, genera un decremento del volumen de líquido presentado al mecanismo de contracorriente; de esta manera, la velocidad del flujo en las asas disminuye y la orina se vuelve más concentrada. Cuando es bajo el filtrado glomerular, la orina puede tornarse muy concentrada aun en ausencia de vasopresina. Si se constriñe una arteria renal en un animal con diabetes insípida, la orina excretada en el lado de la constricción se vuelve hipertónica a causa de la reducción del filtrado glomerular, en tanto la excretada en el lado opuesto se preserva hipotónica.

"ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE"

Para cuantificar la ganancia o la pérdida de agua mediante la excreción de una orina concentrada o diluida, a veces se calcula el "aclaramiento del agua libre" (C_{H_2O}). Éste es la diferencia entre el volumen de orina y el aclaramiento de osmoles (C_{osm}):

$$C_{H_2O} = \dot{V} - \frac{U_{osm}\dot{V}}{P_{osm}}$$

donde $\dot{V}$ es la velocidad del flujo urinario; U_{osm} y P_{osm} corresponden a las osmolalidades urinaria y plasmática, respectivamente. El aclaramiento de osmoles es la cantidad de agua necesaria para excretar la carga osmótica en una orina que es isotónica con respecto al plasma. Por tanto, el "aclaramiento del agua libre" es negativo cuando la orina está hipertónica y positivo cuando la orina es hipotónica. Por ejemplo, utilizando los datos del cuadro 38-7, los valores para el "aclaramiento del agua libre" son −1.3 ml/min (−1.9 L/día) durante la antidiuresis máxima y 14.5 ml/min (20.9 L/día) cuando no hay vasopresina.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE ION SODIO

Este último es filtrado en grandes cantidades, pero se transporta de forma activa fuera de todas las porciones del túbulo, excepto de la rama delgada descendente del asa de Henle. En condiciones normales, se reabsorbe desde 96% hasta más de 99% del sodio ionizado filtrado. Dado que el ion sodio es el catión más abundante en el líquido extracelular, y puesto que las sales de sodio constituyen más de 90% del soluto osmóticamente activo en el plasma y en el líquido intersticial, la cantidad de sodio ionizado en el cuerpo es un factor primordial que determina el volumen del líquido extracelular. Por tanto, no es de sorprender el desarrollo de múltiples mecanismos reguladores en los animales terrestres para controlar la excreción de este ion. A través de la operación de tales procesos de control, el volumen de ion sodio eliminado se ajusta para igualar la cantidad ingerida en una amplia gama de ingestiones alimentarias y el individuo permanece en un equilibrio de sodio ionizado. Por consiguiente, la eliminación urinaria de sodio fluctúa de menos de 1 meq/día con una dieta baja en sodio a 400 meq/día o más cuando el consumo alimentario de este elemento es elevado. Además, se produce una natriuresis si se administra solución salina mediante infusión intravenosa y una disminución en la excreción de sodio ionizado cuando se reduce el volumen del líquido extracelular.

MECANISMOS

Las variaciones en la excreción de ion sodio se desencadenan a partir de cambios en el filtrado glomerular (cuadro 38-9) y en la reabsorción tubular, principalmente en 3% del sodio filtrado que llega a los túbulos colectores. Ya se analizaron antes los factores que afectan al filtrado glomerular, incluida la retroalimentación tubuloglomerular. Los factores que alteran la reabsorción de sodio ionizado son la concentración de aldosterona y otras hormonas corticosuprarrenales vertidas en la circulación sanguínea, el valor de la concentración del péptido natriurético auricular (ANP) y otras hormonas natriuréticas presentes en la circulación, y la tasa de secreción tubular de hidrogeniones y potasio ionizado.

EFECTOS DE LOS CORTICOESTEROIDES SUPRARRENALES

Los mineralocorticoides suprarrenales, como la aldosterona, aumentan la reabsorción tubular de ion sodio vinculada con la secreción de ion potasio e hidrogeniones, así como la reabsorción de ion sodio con cloruro. Cuando se inyectan estas hormonas en

CUADRO 38-9 Cambios de la excreción de ion sodio (Na$^+$) que se producirían como resultado de modificaciones en la tasa de filtración glomerular (GFR) si no hubiese cambios concomitantes en la reabsorción de Na$^+$

GFR (ml/min)	Na$^+$ en plasma (μeq/ml)	Cantidad filtrada (μeq/min)	Cantidad reabsorbida (μeq/min)	Cantidad excretada (μeq/min)
125	145	18 125	18 000	125
127	145	18 415	18 000	415
124.1	145	18 000	18 000	0

animales suprarrenalectomizados, ocurre un periodo de latencia de 10 a 30 min antes de manifestar sus efectos sobre la reabsorción de sodio ionizado, en virtud del periodo necesario para que los esteroides modifiquen la síntesis de proteína a través de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (DNA). Los mineralocorticoides también pueden generar efectos más rápidos mediados por la membrana, pero éstos no resultan evidentes respecto de la excreción de ion sodio en todo el animal. Los mineralocorticoides poseen actividad importante en los túbulos colectores al aumentar el número de conductos epiteliales de sodio (ENaC) activos en esta región de la nefrona. En el capítulo 22, se describen los mecanismos moleculares que al parecer intervienen y, en la figura 38-19, se resumen.

En el síndrome de Liddle, las mutaciones de los genes que codifican la subunidad β y, con menos frecuencia, la subunidad γ de los conductos epiteliales de sodio hacen que se vuelvan generalmente activos en el riñón. Esto origina retención de este ion e hipertensión.

OTROS EFECTOS HUMORALES

La reducción de la ingestión alimentaria de sal aumenta la secreción de aldosterona (fig. 22-26), lo cual crea decrementos intensos pero de aparición lenta en la excreción de sodio ionizado. Otra serie de factores humorales afectan la reabsorción de dicho elemento. La prostaglandina E$_2$ (PGE$_2$) produce natriuresis, posiblemente al inhibir a la Na, K ATPasa y tal vez al incrementar el calcio intracelular, lo cual a su vez impide el transporte de ion sodio a través de los conductos epiteliales de sodio. La endotelina y la interleucina 1 (IL-1) generan natriuresis, quizás al incrementar la formación de PGE$_2$. El péptido natriurético auricular y las moléculas afines aumentan el 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y esto inhibe el transporte a través de los conductos epiteliales de sodio. La inhibición de la Na, K ATPasa por otra hormona natriurética, la cual parece ser la uabaína producida de manera endógena, también incrementa la excreción de sodio ionizado. La angiotensina II aumenta la reabsorción de ion sodio y bicarbonato por su acción sobre los túbulos proximales. Existe una cantidad apreciable de enzima convertidora de angiotensina en los riñones y éstos convierten 20% de la angiotensina I de la circulación que llega a ellos en angiotensina II. Además, la angiotensina I es generada en los riñones.

La exposición prolongada a las altas concentraciones de mineralocorticoides en la circulación no produce edema en individuos por lo demás normales, en virtud de que los riñones tarde o temprano evaden los efectos de los corticoesteroides. Este **fenómeno de escape**, el cual tal vez se deba a la mayor secreción de péptido natriurético auricular, se describe en el capítulo 22. Al parecer, éste se encuentra reducido o ausente en las nefronas, en la cirrosis y en la insuficiencia cardiaca, y los pacientes con tales enfermedades siguen reteniendo ion sodio y se tornan edematosos cuando son expuestos a altas concentraciones de mineralocorticoides.

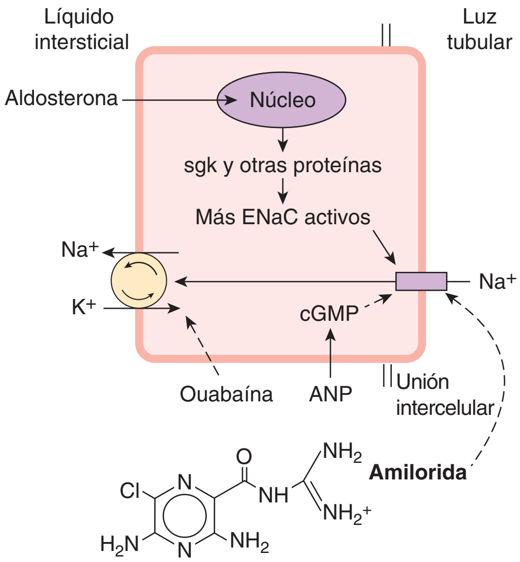


FIGURA 38-19 Célula principal renal. El ion sodio (Na$^+$) entra a través de los conductos epiteliales de sodio (ENaC) en la membrana apical y es bombeado hacia el líquido intersticial por este tipo de conductos pero en la membrana apical; luego, se bombea nuevamente hacia el líquido intersticial por las Na, K ATPasa en la membrana basolateral. La aldosterona activa el genoma para generar cinasa sérica regulada por glucocorticoides (sgk) y otras proteínas, y aumenta el número de conductos epiteliales de sodio activos. ANP, péptido natriurético auricular; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE AGUA

DIURESIS DE AGUA

En el capítulo 18, se describe el mecanismo de retroalimentación que controla la secreción de vasopresina y el modo en que la secreción de vasopresina es estimulada por una elevación e inhibida por un descenso de la presión osmótica efectiva del plasma. La **diuresis de agua** generada por beber gran cantidad de líquido hipotónico comienza unos 15 min después de la ingestión de una carga de agua y llega a su máximo en un lapso aproximado de 40 min. El acto de beber produce una pequeña disminución de la secreción de vasopresina antes que se absorba el agua, pero la mayor parte de la inhibición es originada por la reducción de la osmolalidad plasmática después de absorberse el agua.

HIPERHIDRATACIÓN HIPOTÓNICA

Durante la excreción de una carga osmótica promedio, el flujo urinario máximo que puede producirse durante la diuresis de agua es de aproximadamente 16 ml/min. Si se ingiere este líquido con mayor rapidez por algún periodo, se agrava el edema de las células a causa de la captación de agua desde el líquido extracelular hipotónico y, raras veces, sobrevienen los síntomas de **hiperhidratación hipotónica** (intoxicación hídrica). El edema de las células cerebrales genera crisis convulsivas y coma y, tarde o temprano, desencadena el deceso. Asimismo, la hiperhidratación hipotónica quizás ocurra cuando la ingestión de agua no se reduce tras la aplicación de vasopresina exógena o cuando surge la secreción de vasopresina endógena en respuesta a estímulos no osmóticos, como el traumatismo quirúrgico.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE IONES POTASIO

Gran parte del potasio filtrado se elimina del líquido tubular por la reabsorción activa de los túbulos proximales (cuadro 38-5) y el potasio ionizado luego es secretado hacia el líquido por las células de los túbulos distales. La tasa de secreción de ion potasio es proporcional a la velocidad de flujo del líquido tubular a través de las porciones distales de la nefrona, en virtud de que cuando el flujo es rápido, se reduce la oportunidad de que la concentración celular del potasio ionizado aumente a un valor que detenga más la secreción. Cuando no hay complicaciones, la cantidad secretada es más o menos similar a la ingestión de potasio y se mantiene el equilibrio de este elemento. En los túbulos colectores, el sodio ionizado casi siempre se reabsorbe y el potasio se secreta. No hay un intercambio rígido de uno a uno, y gran parte del movimiento del ion potasio es pasivo. Sin embargo, hay un acoplamiento eléctrico en el sentido de que la migración intracelular del ion sodio desde la luz, tiende a reducir la diferencia de potencial a través de la célula tubular, y esto favorece el desplazamiento del potasio hacia la luz tubular. Dado que el ion sodio también se reabsorbe vinculado con la secreción de hidrogeniones, se presenta una competencia por el sodio ionizado en el líquido tubular. La excreción de potasio disminuye cuando la cantidad de ion sodio que llega al túbulo distal es pequeña, y también se reduce si se intensifica la secreción de hidrogeniones.

DIURÉTICOS

Si bien una descripción detallada de los fármacos diuréticos queda fuera del ámbito de esta obra, el considerar sus mecanismos de acción constituye un análisis informativo de los factores que afectan al volumen urinario y la excreción de electrólitos. En el cuadro 38-10, se resumen estos mecanismos. El agua, el alcohol, los diuréticos osmóticos, las xantinas y las sales acidificantes tienen utilidad clínica escasa y, hoy en día, los antagonistas de la vasopresina se están investigando en estudios clínicos. No obstante, muchos de los otros medicamentos de la lista se utilizan ampliamente en el ejercicio médico.

Los fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica sólo tienen una eficacia moderada como diuréticos, pero puesto que inhiben la secreción de ácido al disminuir el aporte de ácido carbónico, tienen efectos de gran alcance. La excreción de ion sodio no sólo aumenta a causa del decremento de la secreción de hidrogeniones, sino también se deprime la reabsorción de bicarbonato; y puesto que el H^+ y el K^+ compiten entre sí y con el sodio ionizado, la disminución de la secreción de hidrogeniones facilita la secreción y la excreción de potasio ionizado.

CUADRO 38-10 Mecanismo de acción de diversos diuréticos

Agente	Mecanismo de acción
Agua	Inhibe la secreción de vasopresina
Etanol	Inhibe la secreción de vasopresina
Antagonistas de los receptores de vasopresina V_2, como el astolvaptán	Inhibe la acción de la vasopresina sobre el túbulo colector
Grandes cantidades de sustancias osmóticamente activas, como manitol y glucosa	Favorece la diuresis osmótica
Xantinas, como cafeína y teofilina	Disminuye la resorción tubular de Na^+ y aumenta la GFR
Sales acidificantes, como $CaCl_2$ y NH_4Cl	Proporciona carga de ácido; se amortigua el H^+, pero se excreta un anión con Na^+ cuando se sobrepasa la capacidad de los riñones para reemplazar Na^+ con H^+
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida	Disminuye la secreción de H^+ con el consecutivo aumento de la excreción de Na^+ y K^+
Metolazona, tiazidas como clorotiazida	Inhibe el cotransportador de Na-Cl en la porción inicial del túbulo distal
Diuréticos de asa, como furosemida, ácido etacrínico y bumetanida	Inhibe al cotransportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa medular del asa de Henle
Natriuréticos retenedores de K^+ como espironolactona, triamtereno y amilorida	Inhibe el "intercambiador" de Na^+-K^+ en los túbulos colectores al impedir la acción de la aldosterona (espironolactona) o al inhibir los ENaC (amilorida)

GFR, tasa de filtración glomerular; $CaCl_2$, cloruro de calcio; NH_4Cl, cloruro de amonio; ENaC, conductos epiteliales de sodio.

La furosemida y otros diuréticos de asa inhiben al cotransportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Éstos originan una natriuresis y caliuresis notable. Las tiazidas impiden el cotransporte de sodio-cloro en el túbulo distal; la diuresis que generan es menos intensa, pero tanto los diuréticos de asa como las tiazidas producen mayor aporte de ion sodio (y líquidos) a los túbulos colectores, lo cual facilita la excreción de ion potasio. Por consiguiente, con el tiempo, el agotamiento de este último y la hipopotasiemia son complicaciones frecuentes en los pacientes que los utilizan si no reciben el complemento de potasio. Por otra parte, los diuréticos ahorradores de potasio actúan en el túbulo colector al inhibir la acción de la aldosterona o al bloquear los conductos endoteliales de sodio.

EFECTOS DE LOS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL

Diversas anomalías son frecuentes en muchos tipos distintos de nefropatía. La secreción de renina por los riñones y la relación de éstos con la hipertensión se describen en el capítulo 39. Un dato frecuente en diversas modalidades de nefropatía es la presencia

RECUADRO CLÍNICO 38-3

Proteinuria

En muchas enfermedades renales y en un trastorno benigno, la permeabilidad de los capilares glomerulares aumenta y se encuentra proteína en la orina en cantidades más que las trazas habituales (**proteinuria**). La mayor parte de esta proteína es albúmina y la anomalía suele designarse como **albuminuria**. Ya se describió antes la relación de las cargas de la membrana glomerular con la albuminuria. La cantidad de proteína en la orina puede ser muy considerable y, sobre todo en la nefrosis, la pérdida urinaria de proteína quizá supere la velocidad a la cual el hígado puede sintetizar proteínas plasmáticas. La hipoproteinemia resultante reduce la presión oncótica, y el volumen plasmático disminuye, a veces a valores relativamente bajos, en tanto el líquido edematoso se acumula en los tejidos.

Un trastorno benigno que produce proteinuria es un cambio no bien comprendido en la hemodinámica renal, el cual, en algunos individuos por lo demás normales, hace que aparezcan proteínas en la orina cuando se encuentran de pie (**albuminuria ortostática**). La orina formada cuando estos individuos están acostados no contiene proteína.

urinaria de proteína, leucocitos, eritrocitos y **cilindros**, los cuales constituyen material proteináceo precipitado en los túbulos y eliminado hacia la vejiga. Otras consecuencias importantes de la nefropatía abarcan pérdida de la habilidad de concentrar o diluir la orina, uremia, acidosis y retención alterada de ion sodio (recuadro clínico 38-3).

PÉRDIDA DE LA PROPIEDAD DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN

En la nefropatía, la orina se vuelve menos concentrada y el volumen urinario suele aumentar y originar los síntomas de **poliuria** y **nicturia** (levantarse por la noche para orinar). La capacidad para formar una orina diluida suele conservarse, pero en la nefropatía avanzada, la osmolalidad de la orina se mantiene constante casi igual que la del plasma, lo cual indica la pérdida de las funciones de dilución y concentración que caracterizan al riñón. La pérdida de estas funciones se debe en parte a la alteración del mecanismo de contracorriente, pero una causa más importante es una reducción de las nefronas funcionales. Cuando se extirpa quirúrgicamente un riñón, se reduce a la mitad el número de nefronas funcionales. La cifra de osmoles secretados no disminuye a ese grado de manera que las nefronas restantes deben filtrar y excretar mayor cantidad de sustancias osmóticamente activas, lo cual genera lo que en efecto es una diuresis osmótica. En esta última, la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma. Lo mismo ocurre cuando la cantidad de nefronas funcionales se reduce por enfermedad. La mayor filtración de las nefronas remanentes tarde o temprano las lesiona y, por tanto, se pierden más de ellas. El daño resultante de una mayor filtración tal vez se origine de la fibrosis progresiva en las células de los túbulos proximales, pero esto no se ha esclarecido. Sin embargo, el resultado final de esta retroalimentación positiva es la pérdida de tantas nefronas que sobreviene una insuficiencia renal completa con **oliguria** o incluso **anuria**.

UREMIA

Cuando los productos de desintegración del metabolismo de las proteínas se acumulan en la sangre, se presenta el síndrome conocido como **uremia**. Los síntomas de esta última consisten en letargo, anorexia, náusea y vómito, deterioro mental y confusión, fasciculaciones, crisis convulsivas y estado de coma. El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y las concentraciones de creatinina están elevadas y se utilizan las cifras sanguíneas de estas sustancias como un índice para conocer la gravedad de la uremia. Probablemente no es la acumulación de urea y creatinina en sí sino la de otras sustancias tóxicas (quizás ácidos orgánicos o fenoles) lo que genera los síntomas de uremia.

Las sustancias tóxicas que producen los síntomas de uremia pueden eliminarse al dializar la sangre de pacientes urémicos con un baño de composición apropiada en un riñón artificial (**hemodiálisis**). Los enfermos pueden mantenerse vivos y en un estado de salud aceptable por muchos meses en diálisis, aun cuando se encuentren completamente anúricos o con extirpación de ambos riñones. No obstante, hoy en día el tratamiento de elección ciertamente es el trasplante de un riñón de un donador apropiado.

Otras manifestaciones de la insuficiencia renal crónica son anemia, la cual es causada sobre todo por la insuficiencia para producir eritropoyetina y, el hiperparatiroidismo secundario, consecutivo a 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 23).

ACIDOSIS

La acidosis es frecuente en la nefropatía crónica dada la insuficiencia para excretar los productos ácidos de la digestión y el metabolismo (cap. 40). En el síndrome infrecuente de **acidosis tubular renal**, aparece una alteración específica de la propiedad de acidificar la orina, y otras funciones renales suelen ser normales. Sin embargo, en la mayoría de los casos de nefropatía crónica, la orina se acidifica al máximo y sobreviene acidosis por cuanto la cantidad total de hidrogeniones que puede secretarse se reduce a causa de la alteración de la producción de amonio (NH_4^+) por los túbulos renales.

CONTROL ANÓMALO DEL ION SODIO

Muchos pacientes con nefropatía retienen cantidades excesivas de sodio ionizado y presentan edema. La retención de este elemento en la nefropatía se debe por lo menos a tres causas. En la glomerulonefritis aguda, una enfermedad que afecta sobre todo los glomérulos, disminuye de modo notable la cantidad de ion sodio filtrado. En el síndrome nefrótico, un incremento de la secreción de aldosterona contribuye a la retención de sal. En este trastorno, la concentración de proteína plasmática está baja, de manera que el líquido se desplaza desde el plasma hasta los espacios intersticiales y desciende el volumen plasmático. Esto último desencadena el incremento de la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina. Una tercera causa de la retención de sodio ionizado y edema en la nefropatía es la **insuficiencia cardiaca**. Las enfermedades renales predisponen a la insuficiencia cardiaca, lo cual en parte se debe a la hipertensión que a menudo genera.

VEJIGA

LLENADO

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares, pero no se observan capas de músculo distintivas. Las contracciones peristálticas regulares observadas una a cinco veces por minuto desplazan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga, donde entra en chorros sincrónicos con cada onda peristáltica. Los uréteres tienen un trayecto oblicuo a través de la pared de la vejiga y, aunque no hay esfínteres ureterales en sí, dicho trayecto tiende a mantener los uréteres cerrados excepto durante las ondas peristálticas, lo cual impide el reflujo de orina desde la vejiga urinaria.

VACIAMIENTO

El músculo liso de la vejiga, al igual que el de los uréteres, está dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares. La contracción del músculo circular, denominado **músculo pubovesical**, interviene principalmente en el vaciamiento de la vejiga durante la micción. Los fascículos musculares pasan a cada lado de la uretra y estas fibras a veces se denominan **esfínter uretral interno**, aunque no envuelvan a la uretra. En una porción más distal de esta última, se encuentra un esfínter de músculo esquelético, el de la uretra membranosa (**esfínter uretral externo**). El epitelio de la vejiga está constituido por una capa superficial de células planas y una profunda de células cuboidales. En la figura 38-20, se resume la inervación de la vejiga.

La fisiología del vaciamiento vesical y el fundamento fisiológico de sus trastornos son temas sobre los cuales hay mucha confusión. La micción es básicamente un reflejo medular facilitado e inhibido por los centros cerebrales superiores y, al igual que la defecación, está sujeto a la facilitación y la inhibición voluntaria. La orina ingresa en la vejiga sin generar gran aumento de la presión intravesical hasta que la víscera está bien llena. Además, al igual que otros tipos de músculo liso, el músculo vesical tiene la propiedad de la plasticidad; cuando se estira, la tensión producida inicialmente no se mantiene. La relación entre la presión intravesical y el volumen puede estudiarse al insertar una sonda, vaciar la vejiga y al registrar luego la presión mientras se llena este órgano con incrementos de 50 ml de agua o aire (**cistometría**). Un gráfico de presión intravesical frente al volumen de líquido en la vejiga se denomina **cistometrograma** (fig. 38-21). La curva muestra un leve aumento inicial en la presión cuando surgen los primeros incrementos de volumen; un segmento largo, casi plano, a medida que aparecen más aumentos, y una elevación súbita de la presión mientras se desencadena el reflejo de la micción. En ocasiones, estos tres componentes se denominan segmentos Ia, Ib y II. La primera sensación de urgencia para orinar se percibe a un volumen vesical de casi unos 150 ml y un notable sentido de llenura a los casi 400 ml. La disposición plana del segmento Ib es una manifestación de la ley de Laplace. Esta ley afirma que la presión en una víscera esférica equivale al doble de la tensión de la pared dividida entre el radio. En el caso de la vejiga, la tensión aumenta a medida que se llena el órgano, pero lo mismo ocurre con el radio. Por tanto, el incremento de la presión es leve hasta que el órgano está relativamente lleno.

Durante la micción, los músculos perineales y el esfínter uretral externo se relajan, el músculo pubovesical se contrae y la orina sale por la uretra. Las bandas de músculo liso a cada lado de la uretra al parecer no participan en la micción, y se considera que su principal función en los varones es evitar el flujo de semen hacia la vejiga durante la eyaculación.

El mecanismo por el cual se inicia la micción voluntaria aún no se ha dilucidado. Uno de los fenómenos iniciales es la relajación de los músculos del suelo de la pelvis, y esto puede causar un esfuerzo descendente del músculo pubovesical suficiente para iniciar su contracción. Los músculos perineales del esfínter externo son sensibles de contraerse de manera voluntaria, lo cual impide que la orina pase a la uretra o interrumpa el flujo una vez

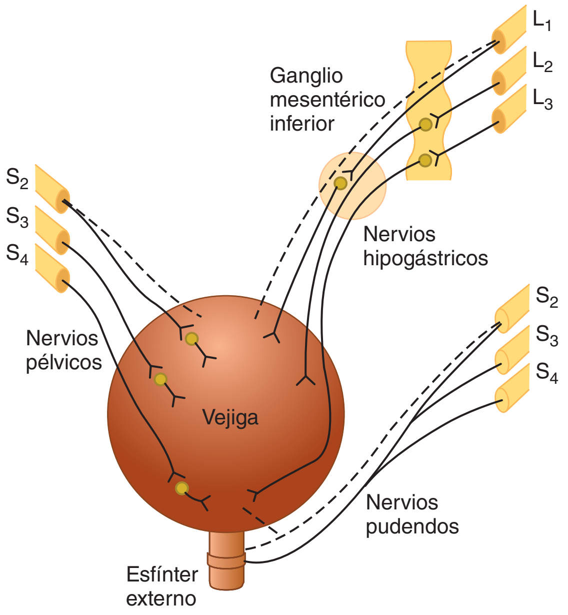


FIGURA 38-20 **Inervación de la vejiga.** Las líneas de rayas indican nervios sensoriales. Se muestra a la izquierda la inervación parasimpática, en la parte superior derecha la simpática y en la parte inferior derecha la somática.

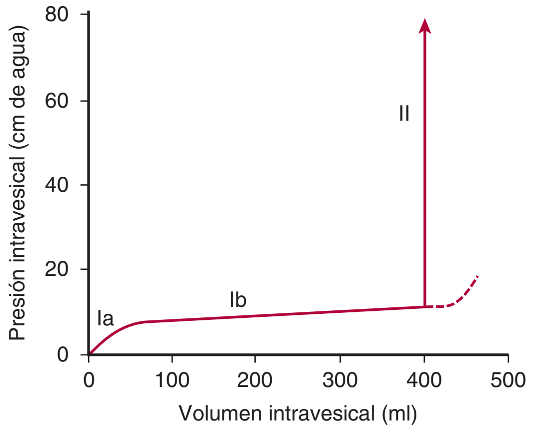


FIGURA 38-21 **Cistometrograma en un ser humano normal.** Los numerales identifican los tres componentes de la curva descritos en el texto. La línea de rayas señala las relaciones de presión-volumen que se habrían encontrado si no hubiese ocurrido la micción y se produjese el componente II. (Modificada con autorización de Tanagho EA, McAninch JW: *Smith's General Urology,* 15th ed. McGraw-Hill, 2000.)

que ha comenzado la micción. A través de la habilidad aprendida para preservar el esfínter externo en un estado contraído, los adultos pueden retrasar la micción hasta que se presente la oportunidad para orinar. Después de la micción, la uretra femenina se vacía por gravedad. La orina que permanece en la uretra del varón es expulsada por varias contracciones del músculo bulbocavernoso.

CONTROL REFLEJO

El músculo liso de la vejiga muestra alguna actividad contráctil inherente; no obstante, cuando su inervación se halla intacta, los receptores al estiramiento presentes en la pared de la vejiga inician una contracción refleja que posee un umbral más bajo comparado con la respuesta contráctil inherente del músculo. Las fibras de los nervios pélvicos conforman el asa aferente del reflejo de micción y las fibras parasimpáticas que constituyen la rama eferente también viajan en estos nervios. El reflejo está integrado en la porción sacra de la médula espinal. En el adulto, el volumen urinario en la vejiga que suele iniciar una contracción refleja es de 300 a 400 ml, aproximadamente. Los nervios simpáticos de la vejiga no desempeñan ninguna función en la micción, pero en los varones median la contracción del músculo vesical que impide la entrada del semen en la vejiga durante la eyaculación.

Los receptores al estiramiento en la pared vesical no tienen un sistema nervioso motor pequeño. Sin embargo, el umbral para el reflejo de la micción, al igual que los reflejos de distensión, es ajustado por la actividad de los centros facilitadores e inhibidores presentes en el tallo encefálico. Existe una zona facilitadora en la región de la protuberancia y una zona inhibidora en el mesencéfalo. Después de la transección del tronco del encéfalo inmediatamente arriba de la protuberancia, se reduce el umbral y es menor el llenado de la vejiga que se necesita para desencadenarlo, en tanto después de la transección en la parte superior del mesencéfalo, el umbral para el reflejo básicamente es normal. Hay otra zona facilitadora en la porción posterior del hipotálamo. Los seres humanos con lesiones de la circunvolución frontal superior manifiestan menor deseo para orinar y dificultad para dejar de hacerlo una vez iniciada la micción. Sin embargo, los experimentos de estimulación en animales indican que otras zonas corticales también afectan el proceso. Tal vez aparezca contracción de la vejiga a causa de la facilitación voluntaria del reflejo de micción medular cuando aquélla contiene sólo algunos mililitros de orina. La contracción voluntaria de los músculos abdominales ayuda a la expulsión de orina al incrementar la presión intraabdominal, pero la micción puede iniciarse sin el pujo si la vejiga está casi vacía.

EFECTOS DE LA DESAFERENCIACIÓN

Cuando se seccionan las raíces dorsales sacras en animales de experimentación o se interrumpe por enfermedades de las raíces dorsales, como la **tabes dorsal** en el ser humano, se omiten todas las contracciones reflejas de la vejiga. Ésta se distiende, adelgaza su pared y se vuelve hipotónica, pero se presentan algunas contracciones gracias a la respuesta intrínseca del músculo liso al estiramiento.

RECUADRO CLÍNICO 38-4

Alteraciones de la micción

Tres tipos principales de disfunción vesical se deben a lesiones neurales: 1) el causado por interrupción de los nervios aferentes de la vejiga; 2) el originado de la interrupción de los nervios aferentes y eferentes, y 3) el debido a la interrupción de las vías facilitadora e inhibidora descendente del cerebro. En los tres tipos, la vejiga se contrae, pero las contracciones casi nunca bastan para vaciar por completo la víscera y en ella queda orina residual.

EFECTOS DE LA DESNERVACIÓN

Si se destruyen los nervios aferentes y eferentes, como en el caso de tumores de la cauda equina o el filum terminal, la vejiga se pone flácida y distendida por algún periodo. No obstante, de modo gradual se activa el músculo de la “vejiga descentralizada” y se presentan muchas ondas de contracción que expulsan goteos de orina fuera de la uretra. La vejiga se retrae y su pared se hipertrofia. Se desconoce la causa de la diferencia entre la vejiga hipertrófica pequeña observada en este trastorno y la vejiga hipotónica distendida observada cuando sólo se interrumpen los nervios aferentes. El estado hiperactivo en el primer trastorno indica la aparición de la hipersensibilización por desnervación aun cuando sean preganglionares las neuronas interrumpidas más que posganglionares (recuadro clínico 38-4).

EFECTOS DE LA TRANSECCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Durante el choque raquídeo, la vejiga queda flácida y no responde. Se sobrellena si la orina gotea a través de los esfínteres (**incontinencia por rebosamiento**). Después de desaparecido el choque raquídeo, se restablece el reflejo de micción, aunque desde luego no hay un control voluntario ni inhibición o facilitación desde los centros superiores cuando ocurre transección de la médula espinal. Algunos pacientes parapléjicos se ejercitan ellos mismos para iniciar la micción mediante el pinchamiento o las percusiones en sus muslos, con lo cual provocan un reflejo masivo leve (cap. 16). En algunos casos, el reflejo de micción se torna hiperactivo, se reduce la capacidad vesical y se hipertrofia la pared. En ocasiones, este tipo de vejiga se denomina **vejiga neurógena espástica**. La hiperactividad refleja se agrava y puede ser causada por infecciones de la pared vesical.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El plasma entra en los riñones y es filtrado en el glomérulo. A medida que el filtrado pasa por la nefrona y a través de los túbulos, se reduce su volumen y se retira agua y soluto (reabsorción tubular) y se secretan productos de desecho (secreción tubular).
- Una nefrona consta de un túbulo renal individual y su glomérulo. Cada túbulo tiene varios segmentos, comenzando con el túbulo proximal, seguido del asa de Henle (ramas descendente y ascendente), el túbulo contorneado distal, que es el conducto conector, y el túbulo colector.

- Los riñones reciben menos de 25% del gasto cardiaco y es posible medir el flujo plasmático renal por medio de la infusión de ácido *p*-aminohipúrico (PAH) y definir sus concentraciones en la orina y el plasma.
- El flujo sanguíneo renal ingresa al glomérulo a través de la arteriola aferente y lo abandona por la arteriola eferente (cuyo diámetro es más pequeño). El flujo sanguíneo renal es regulado por la noradrenalina (constricción, reducción del flujo), la dopamina (vasodilatación, aumento del flujo), la angiotensina II (constricción de los vasos), las prostaglandinas (dilatación en la corteza renal y constricción en la médula renal) y la acetilcolina (vasodilatación).
- El filtrado glomerular puede medirse mediante una sustancia que es filtrada libremente y que no se absorbe ni se secreta en los túbulos, no es tóxica y no es metabolizada por el cuerpo. La inulina cumple estos criterios y se utiliza ampliamente para medir el filtrado glomerular.
- La orina se almacena en la vejiga antes de la micción. En la respuesta de la micción participan vías reflejas, pero está sujeta a un control voluntario.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. En presencia de vasopresina, la mayor fracción del agua filtrada se absorbe en
   A) túbulo proximal
   B) asa de Henle
   C) túbulo distal
   D) túbulo colector cortical
   E) túbulo colector medular

2. En ausencia de vasopresina, la mayor presión de agua filtrada se absorbe en
   A) túbulo proximal
   B) asa de Henle
   C) túbulo distal
   D) túbulo colector cortical
   E) túbulo colector medular

3. Si el aclaramiento de una sustancia que es filtrada libremente es menor que el de la inulina
   A) hay una reabsorción neta de la sustancia en los túbulos
   B) ocurre una secreción neta de la sustancia en los túbulos
   C) la sustancia no se secreta ni se reabsorbe en los túbulos
   D) la sustancia se une a la proteína en los túbulos
   E) la sustancia es secretada en el túbulo proximal en mayor grado que en el túbulo distal

4. La reabsorción de glucosa ocurre en
   A) el túbulo proximal
   B) el asa de Henle
   C) el túbulo distal
   D) el túbulo colector cortical
   E) el túbulo colector medular

5. ¿En cuál de las siguientes estructuras ejerce su máximo efecto la aldosterona?
   A) glomérulo
   B) túbulo proximal
   C) porción delgada del asa de Henle
   D) porción gruesa del asa de Henle
   E) túbulo colector cortical

6. ¿Cuál es el aclaramiento de una sustancia cuando su concentración en el plasma es de 10 mg/100 ml, su concentración en la orina es de 100 mg/100 ml y su flujo urinario es de 2 ml/min?
   A) 2 ml/min
   B) 10 ml/min
   C) 20 ml/min
   D) 200 ml/min
   E) No se puede conocer el aclaramiento a partir de la información proporcionada

7. A medida que aumenta el flujo urinario durante la diuresis osmótica
   A) la osmolalidad de la orina desciende por debajo de la del plasma
   B) la osmolalidad de la orina aumenta debido a las mayores cantidades de soluto no reabsorbible presentes en la orina
   C) la osmolalidad de la orina se acerca a la del plasma debido a las filtraciones de plasma hacia los túbulos
   D) la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma porque una fracción cada vez mayor de la orina excretada es líquido isotónico de los túbulos proximales
   E) Está inhibida la acción de la vasopresina sobre los túbulos renales

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Anderson K-E: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissue. Pharmacol Rev 1993;45:253.

Brenner BM, Rector FC Jr. (editors): *The Kidney*, 6th ed. 2 vols. Saunders, 1999.

Brown D: The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F893.

Brown D, Stow JL: Protein trafficking and polarity in kidney epithelium: From cell biology to physiology. Physiol Rev 1996;76:245.

DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77:75.

Garcia NH, Ramsey CR, Knox FG: Understanding the role of paracellular transport in the proximal tubule. News Physiol Sci 1998;13:38.

Nielsen S, et al: Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. Physiol Rev 2002;82:205.

Spring KR: Epithelial fluid transport: A century of investigation. News Physiol Sci 1999;14:92.

Valten V: Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. News Physiol Sci 2003;18:169.

CAPÍTULO

39

Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir el mecanismo de la conservación de la tonicidad (osmolalidad) del líquido extracelular por las modificaciones de la ingestión de agua y la secreción de vasopresina.
- Describir los efectos de la vasopresina, los receptores sobre los cuales actúa y cómo se regula su secreción.
- Describir el mecanismo de la preservación del volumen del líquido extracelular mediante modificaciones de la secreción de renina y aldosterona.
- Describir la cascada de reacciones que desencadenan la formación de angiotensina II y sus metabolitos en la circulación sanguínea.
- Enumerar las funciones de la angiotensina II y los receptores sobre los cuales actúa para llevar a cabo estas funciones.
- Describir las funciones de ANP, BNP y CNP y los receptores en los que actúan.
- Describir el sitio y el mecanismo de acción de la eritropoyetina y la regulación de su secreción mediante la retroalimentación.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo es un análisis de los principales mecanismos homeostásicos que operan, principalmente a través de riñones y pulmones para conservar la **tonicidad**, el **volumen** y la **composición iónica específica** del líquido extracelular (ECF). La porción intersticial de este último es el medio líquido de las células, y la vida depende de la constancia de este “mar interno” (cap. 1).

CONSERVACIÓN DE LA TONICIDAD

La preservación de la tonicidad del líquido extracelular es la función principal de los mecanismos secretores de vasopresina y de la sed. La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total dividido por el agua corporal total, de manera que ocurren cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua ingerida o que se pierde del organismo. Cuando aumenta la presión osmótica efectiva del plasma, se incrementa la secreción de vasopresina y se estimula el mecanismo de la sed; el agua es retenida en el organismo, con lo cual diluye el plasma hipertónico y se incrementa la ingestión de agua (fig. 39-1). Por lo contrario, cuando el plasma se vuelve hipotónico, disminuye la secreción de vasopresina y se excreta “agua libre de solutos” (agua con exceso de solutos). De esta manera, se mantiene la tonicidad de los líquidos corporales dentro de un intervalo normal estrecho. En el estado de salud, la osmolalidad plasmática fluctúa entre 280 y 295 mosm/kg de H_2O, de manera que la secreción de vasopresina se inhibe al máximo a una osmolalidad de 285 mosm/kg y se estimula a valores más elevados (fig. 39-2).

RECEPTORES DE VASOPRESINA

Existen por lo menos tres clases de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B}, y V_2. Todos están acoplados a la proteína G. Los receptores V_{1A} y V_{1B} actúan a través de la hidrólisis del fosfatidilinositol para

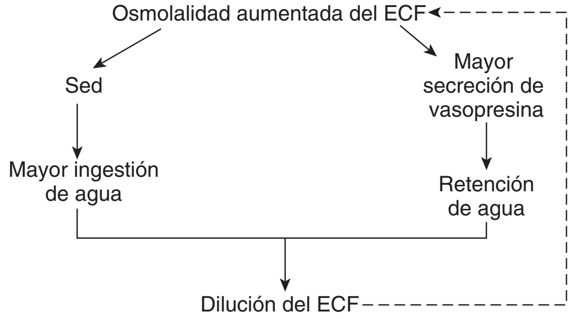


FIGURA 39-1 Mecanismos que conservan la tonicidad del líquido extracelular (ECF). La flecha de rayas indica inhibición. (Cortesía de J Fitzsimmons.)

aumentar la concentración intracelular de iones calcio (Ca^{2+}). Los receptores V_2 ejercen su acción a través de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) para elevar las concentraciones de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

EFECTOS DE LA VASOPRESINA

Puesto que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por el riñón, la vasopresina a menudo se denomina **hormona antidiurética** (**ADH**). Aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón, de manera que el agua entra en el intersticio hipertónico de las pirámides renales. La orina se concentra y su volumen disminuye. Por consiguiente, el efecto global es la retención de agua con exceso de soluto; como consecuencia, disminuye la presión osmótica efectiva de los líquidos corporales. Cuando no se dispone de vasopresina, la orina es hipotónica con respecto al plasma, el volumen urinario se incrementa y ocurre una pérdida neta de agua. Por tanto, se eleva la osmolalidad del líquido corporal.

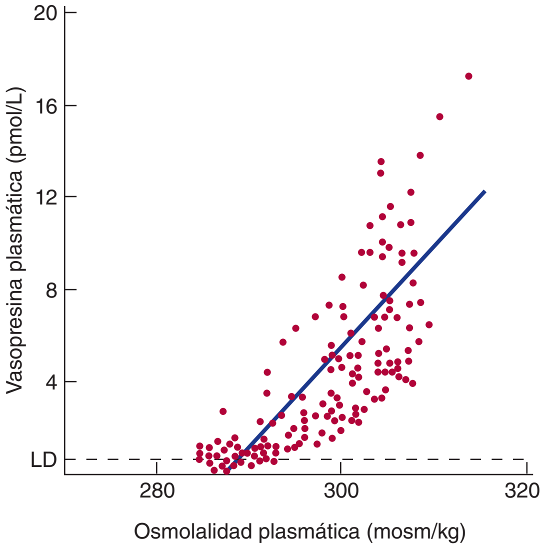


FIGURA 39-2 Relación entre la osmolalidad plasmática y la vasopresina plasmática en adultos sanos durante la infusión de una solución salina hipertónica. LD, límite de detección. (Con autorización de Thompson CJ et al: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin are similar in healthy humans. Clin Sci [Colch] 1986;71:651.)

El mecanismo por el cual la vasopresina ejerce su efecto antidiurético es activado por los **receptores de V_2** e implica la inserción de proteínas llamadas conductos del agua en las membranas apicales (luminales) de las células principales de los túbulos colectores. Hoy en día, se sabe que el desplazamiento del agua a través de las membranas mediante difusión simple aumenta por el movimiento a través de los conductos del agua denominados **acuaporinas** y hasta la fecha se han identificado 13 (AQP0-AQP12) y se sabe que dichos conductos se expresan en casi todos los tejidos del cuerpo. El conducto del agua que responde a la vasopresina en los túbulos colectores es la acuaporina 2. Estos conductos se almacenan en los endosomas intracelulares, y la vasopresina produce su translocación rápida a las membranas luminales.

Los receptores de V_{1A} son mediadores del efecto vasoconstrictor de la vasopresina y ésta es un potente estimulador del músculo liso vascular *in vitro*. Sin embargo, se necesitan relativamente grandes cantidades de vasopresina para elevar la presión arterial *in vivo*, ya que la vasopresina también ejerce su acción sobre el cerebro para generar una disminución del gasto cardiaco. El lugar de esta acción es el **área postrema**, uno de los órganos circunventriculares (cap. 34). La hemorragia es un potente estímulo para la secreción de vasopresina, y el descenso de la presión arterial después de la hemorragia es más intenso en animales tratados con péptidos sintéticos que bloquean la actividad vasopresora de la vasopresina. Por ende, al parecer la vasopresina interviene en la homeostasis de la presión arterial.

También se encuentran receptores de V_1 en hígado y cerebro. La vasopresina produce glucogenólisis hepática y, como se indicó antes, es un neurotransmisor en encéfalo y médula espinal.

Los receptores de V_{1B} (también denominados receptores de V_3) al parecer son singulares para la adenohipófisis, donde son mediadores del aumento de la secreción de hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH) por los corticótropos.

METABOLISMO

La vasopresina de la circulación rápidamente es inactivada, principalmente en hígado y riñones; tiene una **semivida biológica** (el tiempo necesario para la inactivación de la mitad de una determinada cantidad) de aproximadamente 18 min en el ser humano.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA: ESTÍMULOS OSMÓTICOS

La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y es liberada hacia la circulación sanguínea por impulsos de las fibras nerviosas que contienen la hormona. Los factores que afectan su secreción se resumen en el cuadro 39-1. Cuando aumenta la presión osmótica efectiva del plasma por encima de lo normal de 285 mosm/kg, la velocidad de descarga de estas neuronas aumenta y se incrementa la secreción de vasopresina (fig. 39-2). A una osmolalidad de 285 mosm/kg, la vasopresina plasmática se encuentra en los límites de la detección mediante los análisis disponibles, pero probablemente ocurre mayor disminución cuando la osmolalidad plasmática desciende por debajo de este valor. La secreción de vasopresina es regulada por los osmorreceptores situados en el hipotálamo anterior. Éstos se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica y al parecer se hallan en los órganos circun-

CUADRO 39-1 **Resumen de los estímulos que afectan la secreción de vasopresina**

Aumento de la secreción de vasopresina	Disminución de la secreción de vasopresina
Aumento de la presión osmótica efectiva del plasma	Disminución de la presión osmótica efectiva del plasma
Disminución del volumen del ECF	Aumento del volumen del ECF
Dolor, emociones, "estrés" y ejercicio	Alcohol
Náusea y vómito	
Posición de pie	
Clofibrato y carbamazepina	
Angiotensina II	

ECF, líquido extracelular.

ventriculares, principalmente el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) (cap. 34). El umbral osmótico para la sed (fig. 39-1) es el mismo o levemente más elevado que el umbral para la mayor secreción de vasopresina (fig. 39-2) y todavía es dudoso si los mismos osmorreceptores median los dos efectos.

Así pues, la secreción de vasopresina es controlada por un mecanismo de retroalimentación delicado, el cual opera de continuo para preservar la osmolalidad del plasma. Se presentan cambios importantes en la secreción cuando la osmolalidad se modifica en un mínimo de 1%. De esta manera, la osmolalidad del plasma en los individuos normales se mantiene muy cerca de 285 mosm/L.

EFECTOS DEL VOLUMEN SOBRE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

El volumen del líquido extracelular también afecta la secreción de vasopresina. Tal secreción aumenta cuando dicho volumen está bajo y disminuye si éste se encuentra alto (cuadro 39-1). Existe una relación inversa entre la tasa de secreción de vasopresina y la velocidad de descarga de las aferentes de los receptores a la distensión en las porciones de presión baja y alta de sistema vascular. Los receptores de presión baja se encuentran en las grandes venas, las aurículas derecha e izquierda y los vasos pulmonares; los receptores de presión alta se hallan en los senos carotídeos y el arco aórtico (cap. 33). Los incrementos exponenciales en la vasopresina plasmática que originan las reducciones de la presión arterial se muestran en la figura 39-3. Sin embargo, los receptores de baja presión vigilan la llenura del sistema vascular de manera que las reducciones moderadas del volumen sanguíneo que disminuyen la presión venosa central sin reducir la presión arterial también pueden aumentar la vasopresina plasmática.

Como consecuencia, los receptores de baja presión son los principales mediadores de los efectos del volumen sobre la secreción de vasopresina. Los impulsos pasan desde ellos a través de los nervios vagos hasta el núcleo del haz solitario (NTS). Una vía inhibidora se proyecta desde dicho núcleo hasta la porción ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM) y hay una vía excitadora directa desde esta última hasta el hipotálamo. La angiotensina II refuerza la respuesta a la hipovolemia y la hipotensión al actuar sobre los órganos circunventriculares para aumentar la secreción de vasopresina (cap. 34).

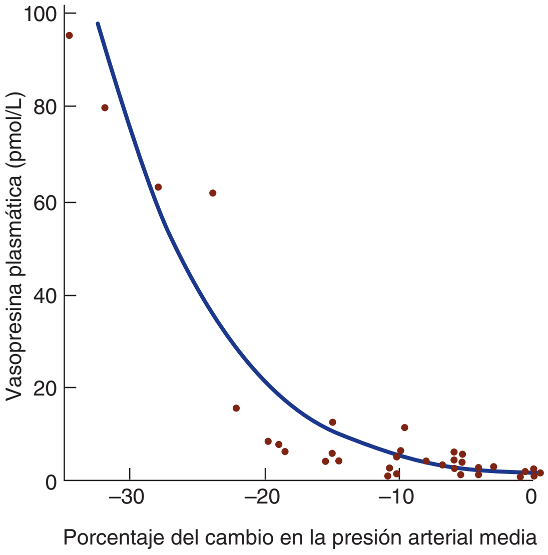


FIGURA 39-3 **Relación de la presión arterial media con la vasopresina plasmática en adultos sanos en quienes se provocó una declinación progresiva de la presión arterial mediante la infusión de una dosis graduada del fármaco bloqueador ganglionar trimetafán.** La relación es exponencial, no lineal. (Dibujada a partir de datos en Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 1987;253:R671.)

La hipovolemia y la hipotensión que generan trastornos, como una hemorragia, liberan grandes cantidades de vasopresina y si se presenta una hipovolemia, la curva de la respuesta osmótica se desvía a la izquierda (fig. 39-4). También se acentúa su declive. El resultado es la retención de agua y la disminución de la osmolalidad plasmática. Esto comprende hiponatremia, ya que el sodio es el componente del plasma con mayor actividad osmótica.

OTROS ESTÍMULOS QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

Diversos estímulos, además de los cambios de la presión osmótica y las alteraciones del volumen del líquido extracelular, aumentan la secreción de vasopresinas. Éstos abarcan dolor, náusea, lesión quirúrgica y algunas emociones (cuadro 39-1). La náusea se vincula con incrementos muy considerables de la secreción de vasopresina. El alcohol disminuye tal secreción.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

En diversos estados clínicos, el volumen y otros estímulos no osmóticos influyen en el control osmótico de la secreción de vasopresina. Por ejemplo, los pacientes que han sido objeto de cirugía pueden tener concentraciones plasmáticas altas de vasopresina en virtud del dolor y la hipovolemia, lo cual quizá propicie la aparición de osmolalidad plasmática baja e hiponatremia por dilución (recuadro clínico 39-1).

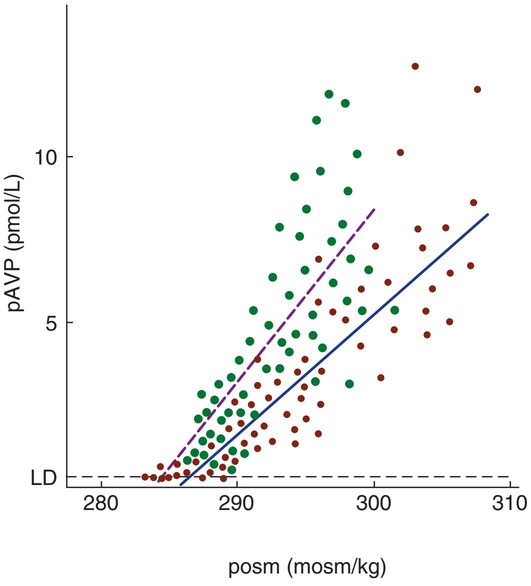


FIGURA 39-4 Efecto de la hipovolemia y la hipervolemia sobre la relación entre la vasopresina arginina plasmática (pAVP) y la osmolalidad plasmática (posm). Se retiraron varias muestras de sangre en diversos momentos a 10 varones normales cuando se provocó una hipovolemia mediante la privación de agua (círculos verdes, línea de rayas) y de nuevo cuando se generó una hipervolemia con la infusión de solución salina hipertónica (círculos rojos, línea continua). El análisis de regresión lineal definió la relación pAVP = 0.52 (posm – 283.5) para la privación de agua y pAVP = 0.38 (posm – 285.6) para la solución salina hipertónica. LD, límite de detección. Obsérvese la curva más escarpada así como el cambio de la intersección a la izquierda durante la hipovolemia. (Cortesía de CJ Thompson.)

Los pacientes con hipersecreción inadecuada de vasopresina se han tratado de manera adecuada con demeclociclina, un antibiótico que disminuye la respuesta renal a la vasopresina.

La **diabetes insípida** es el síndrome surgido cuando hay deficiencia de vasopresina (**diabetes insípida central**) o cuando los riñones no reaccionan a la hormona (**diabetes insípida nefrógena**).

Las causas de deficiencia de vasopresina son procesos patológicos que afectan los núcleos supraópticos paraventriculares, el haz hipotalámico hipofisario o la neurohipófisis. Se ha calculado que 30% de los casos clínicos se debe a lesiones neoplásicas del hipotálamo, sean primarias o metastásicas; 30% es postraumático; 30% es idiopático y los restantes se originan de lesiones vasculares, infecciones, enfermedades multiorgánicas, como la sarcoidosis que afecta al hipotálamo, o mutaciones del gen de la prepropresofisina. La enfermedad que se presenta después de la resección quirúrgica de la neurohipófisis puede ser temporal si sólo se lesionan los extremos distales de las fibras supraópticas y paraventriculares, ya que las fibras se recuperan, establecen nuevas conexiones vasculares y comienzan de nuevo a secretar vasopresina.

Los síntomas de diabetes insípida comprenden eliminación de grandes cantidades de orina diluida (**poliuria**) y consumo de gran cantidad de líquido (**polidipsia**), siempre y cuando se mantenga intacto el mecanismo de la sed. La polidipsia conserva sanos a estos pacientes. Si se deprime la sensación de sed por algún motivo y se reduce la ingestión de líquido diluido, aquéllos presentan deshidratación, la cual puede ser letal.

RECUADRO CLÍNICO 39-1

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de **hipersecreción** "**inadecuada**" **de la hormona antidiurética** (**SIADH**) ocurre cuando la vasopresina está excesivamente alta en relación con la osmolalidad sérica. La vasopresina interviene no sólo en la **hiponatremia** por dilución (sodio sérico menor de 135 mmol/L), sino también en la pérdida de sal en la orina cuando la retención de agua es suficiente para expandir el volumen del líquido extracelular, lo cual reduce la secreción de aldosterona (cap. 22). Esto ocurre en los pacientes con enfermedades cerebrales ("eliminación de sal cerebral") y neumopatías ("eliminación de sal pulmonar"). La hipersecreción de vasopresina en los sujetos con trastornos pulmonares, como cáncer del pulmón, quizá se deba en parte a la interrupción de los impulsos inhibidores en las aferentes vagales de los receptores a la distensión en las aurículas y las grandes venas. Sin embargo, un número importante de tumores pulmonares y algunas otras neoplasias malignas secretan vasopresina. Existe un proceso denominado "**escape de vasopresina**", el cual contrarresta la acción de retención de agua de la vasopresina y limita el grado de hiponatremia en el síndrome de hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética. Los estudios realizados en ratas han demostrado que la exposición prolongada a las concentraciones elevadas de vasopresina, tarde o temprano dan por resultado una regulación por decremento de la producción de acuaporina 2. Esto permite el incremento súbito del flujo urinario y el descenso de la osmolalidad plasmática pese a la exposición de los túbulos colectores a las concentraciones altas de la hormona, es decir, los escapes individuales de los efectos renales de la vasopresina.

Otra causa de diabetes insípida corresponde a la incapacidad de los riñones para responder a la vasopresina (**diabetes insípida nefrógena**). Se han descrito dos modalidades de esta enfermedad. En una de ellas, hay una mutación del gen para el receptor de V_2, la cual hace que el receptor no responda. Dicho gen se encuentra en el cromosoma X y, por tanto, este trastorno está ligado a X y su herencia es recesiva ligada al género. En la otra presentación del trastorno, ocurren mutaciones en el gen autosómico de la acuaporina 2 y se producen variantes no funcionales de estos conductos del agua, muchos de los cuales no llegan a la membrana apical del túbulo colector sino que quedan atrapados en lugares intracelulares.

En el capítulo 24, se describe la mitigación de la diabetes insípida producida por la aparición de la insuficiencia concomitante de la adenohipófisis.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SINTÉTICOS

Se han creado péptidos sintéticos con acciones selectivas, los cuales son más activos comparados con la vasopresina natural y la oxitocina, mediante la modificación de los residuos de aminoácidos. Por ejemplo, la vasopresina 1-desamino-8-D-arginina ([dDAVP] desmopresina) tiene muy alta actividad antidiurética con escaso efecto vasopresor; por ello, aquélla es útil en el tratamiento de la deficiencia de vasopresina.

CONSERVACIÓN DEL VOLUMEN

El volumen del líquido extracelular está determinado principalmente por la cantidad total de soluto osmóticamente activo presente en el líquido extracelular. En el capítulo 2, se describe la composición de este último. Dado que los iones sodio y el cloruro son con mucho los solutos osmóticamente activos más abundantes en el líquido extracelular y puesto que los cambios en el cloruro en gran medida son consecutivos a cambios en el sodio, la cantidad de iones sodio en el líquido extracelular es el factor más importante que determina el volumen de éste. Por tanto, los mecanismos que controlan el equilibrio de sodio son los principales que conservan el volumen del líquido extracelular. Sin embargo, también hay un control del volumen por la excreción de agua; un aumento en el volumen del líquido extracelular inhibe la secreción de vasopresina, en tanto una disminución del volumen de dicho líquido origina un aumento de la secreción de esta hormona. Los estímulos del volumen se superponen a la regulación osmótica de la secreción de vasopresina. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona y vasopresina. También produce sed y constriñe los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a mantener la presión arterial. Por consiguiente, la angiotensina II desempeña una función importante en la respuesta del organismo a la hipovolemia (fig. 39-5). Además, la expansión del volumen del líquido extracelular aumenta la secreción del péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP) por el corazón, lo cual produce natriuresis y diuresis.

En los estados patológicos, la pérdida de agua del cuerpo (**deshidratación**) origina decremento moderado del volumen del líquido extracelular, a causa de la pérdida de agua de los compartimentos del líquido intracelular y extracelular, pero la pérdida de sodio en las heces (diarrea), la orina (acidosis grave

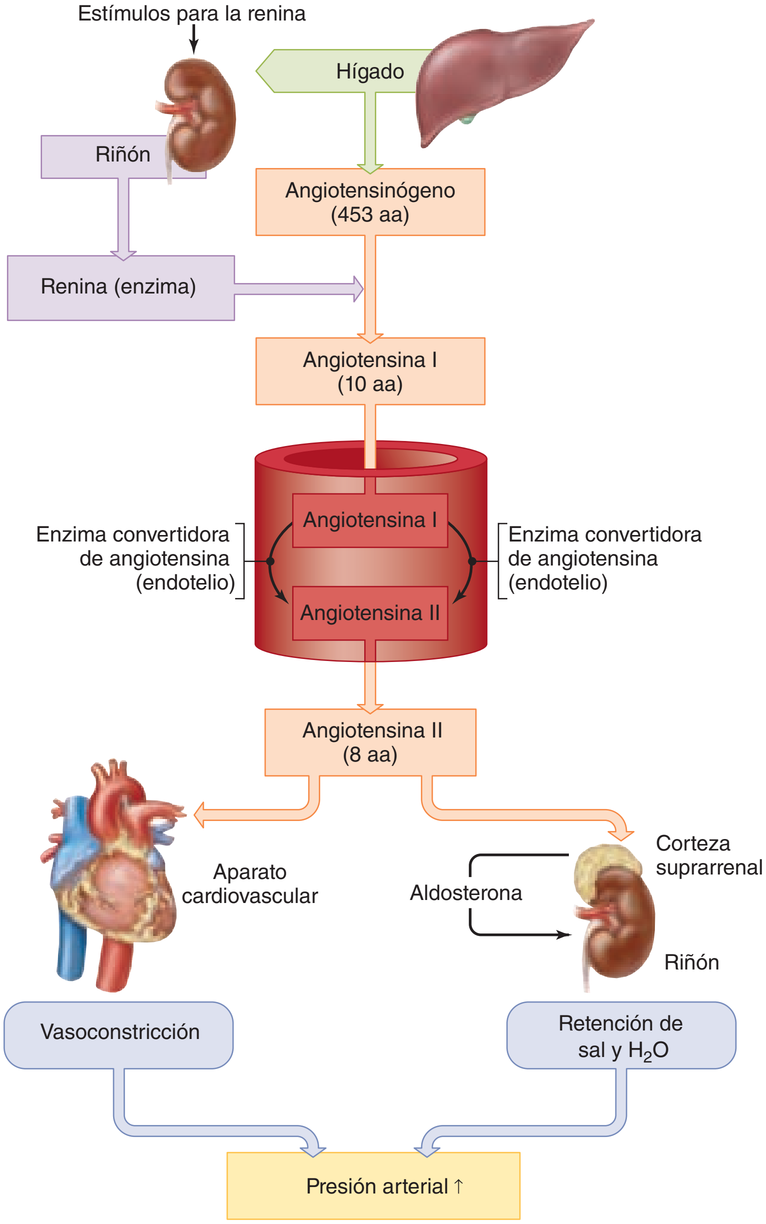

Estímulos para la renina
Hígado
Riñón
Angiotensinógeno (453 aa)
Renina (enzima)
Angiotensina I (10 aa)
Enzima convertidora de angiotensina (endotelio)
Angiotensina I
Angiotensina II
Enzima convertidora de angiotensina (endotelio)
Angiotensina II (8 aa)
Aparato cardiovascular
Corteza suprarrenal
Aldosterona
Riñón
Vasoconstricción
Retención de sal y H_2O
Presión arterial ↑

FIGURA 39-5 **Resumen del sistema renina-angiotensina y la estimulación de la secreción de aldosterona por la angiotensina II.** La concentración plasmática de renina es el paso que limita la velocidad en el sistema renina-angiotensina, por tanto, constituye el principal factor determinante de la concentración plasmática de angiotensina II.

e insuficiencia suprarrenal) o el sudor (postración por el calor) disminuyen de modo notable el volumen del líquido extracelular y, tarde o temprano, se desencadena choque. Las compensaciones inmediatas en el estado de choque operan principalmente para mantener el volumen intravascular, pero también afectan el equilibrio del sodio. En la insuficiencia suprarrenal, la declinación del volumen del líquido extracelular se debe no sólo a la pérdida de este ion en la orina, sino también a su movimiento hacia las células. Dada la posición clave del sodio en la homeostasis del volumen, no es de sorprender la evolución de más de un mecanismo para controlar la secreción de este ion.

En el capítulo 38, se describe la filtración y la resorción de sodio en los riñones y los efectos de estos procesos sobre la excreción de dicho ion. Cuando disminuye el volumen del líquido extracelular, desciende la presión arterial, se reduce la presión de los capilares glomerulares y, por tanto, hay decremento de la tasa de filtración glomerular (GFR), con reducción de la cantidad de sodio filtrado. La resorción tubular de sodio aumenta, en parte a causa del incremento de la secreción de aldosterona. Tal secreción es controlada en parte por un sistema de retroalimentación en el cual el cambio que inicia la mayor secreción corresponde a una declinación de la presión intravascular media. Se presentan otros cambios en la excreción de sodio con demasiada rapidez para deberse únicamente a las modificaciones de la secreción de aldosterona. Por ejemplo, el adoptar la posición de pie desde la posición de decúbito supino incrementa la secreción de aldosterona. Sin embargo, la excreción de sodio disminuye a los pocos minutos y este cambio rápido en dicha excreción se presenta en sujetos que han tenido una suprarrenalectomía. Tal vez esto se deba a los cambios hemodinámicos y posiblemente a la disminución de la secreción de péptido natriurético auricular.

Los riñones producen tres hormonas: 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 23), renina y eritropoyetina. Los péptidos natriuréticos, sustancias secretadas por el corazón y otros tejidos, aumentan la excreción de sodio por los riñones; además, una hormona natriurética adicional inhibe a la Na, K ATPasa.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

RENINA

La elevación de la presión arterial que produce la inyección de extractos renales se debe a la **renina**, una proteasa ácida secretada por los riñones hacia la circulación sanguínea. Esta enzima ejerce una acción sincrónica con la enzima convertidora de angiotensina para formar angiotensina II (fig. 39-6). La renina es una glucoproteína con un peso molecular de 37 326 en el ser humano. La molécula está constituida por dos lóbulos o dominios, entre los cuales el sitio activo de la enzima está situado en una hendidura profunda. Dos residuos de ácido aspártico, uno en la posición 104 y el otro en la posición 292 (números de residuo de la preprorrenina humana), los cuales están yuxtapuestos en la hendidura y son esenciales para la actividad. Por consiguiente, la renina es una aspartil proteasa.

Al igual que otras hormonas, la renina es sintetizada como una preprohormona de gran tamaño. La **preprorrenina** humana contiene 406 residuos de aminoácidos. La **prorrenina** que permanece después de retirar una secuencia guía de 23 residuos de aminoácidos del amino terminal contiene 383 residuos de aminoácido y, luego de retirar la prosecuencia del amino terminal de la prorrenina, la **renina** activa posee 340 residuos de aminoácidos. La prorrenina presenta escasa actividad biológica en el mejor de los casos.

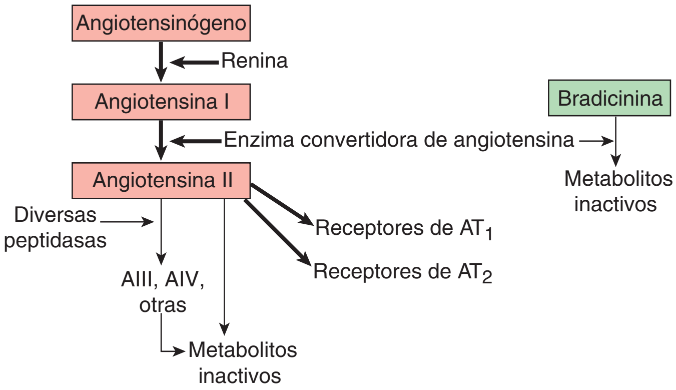


FIGURA 39-6 **Formación y metabolismo de las angiotensinas presentes en la circulación sanguínea.**

Alguna prorrenina es convertida en renina en los riñones y parte es secretada. La prorrenina es secretada por otros órganos, incluidos los ovarios. Después de una nefrectomía, la concentración de prorrenina en la circulación sanguínea suele reducirse sólo en grado moderado y de hecho puede elevarse, pero la concentración de renina activa desciende básicamente a cero. Como consecuencia, muy poca prorrenina es convertida en renina en la circulación y la renina activa conforma un producto principal, sino es que exclusivo, de los riñones. La prorrenina es secretada en todo el organismo, en tanto la renina activa se forma en los gránulos secretores de las células yuxtaglomerulares, es decir, las células de los riñones que generan la renina (véase más adelante). La renina activa tiene una semivida en la circulación de 80 min o menos; su única función conocida es desdoblar el decapéptido **angiotensina I** en el extremo amino terminal del **angiotensinógeno** (**sustrato de renina**) (fig. 39-7).

ANGIOTENSINÓGENO

El angiotensinógeno presente en la circulación sanguínea se encuentra en la fracción α_2-globulina del plasma (fig. 39-6). Contiene alrededor de 13% de carbohidratos y está constituido por 453 residuos de aminoácidos. Se sintetiza en el hígado con una secuencia de señal de 32 aminoácidos, la cual es retirada en el retículo endoplásmico. Su concentración sanguínea aumenta con los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, los estrógenos, diversas citocinas y el angiotensinógeno II.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y ANGIOTENSINA II

La **enzima convertidora de angiotensina** (**ACE**) es una dipeptidil carboxipeptidasa que desdobla histidil-leucina de la angiotensina I fisiológicamente inactiva para formar el octapéptido (**angiotensina II**) (fig. 39-7). La misma enzima inactiva la bradicinina (fig. 39-6). El aumento de esta última en los tejidos cuando es inhibida la enzima convertidora de angiotensina, actúa sobre los receptores B_2 para producir tos, la cual constituye un efecto secundario molesto hasta en 20% de los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (recuadro clínico 39-2). La mayor parte de dicha enzima que forma

RECUADRO CLÍNICO 39-2

Manipulación farmacológica del sistema de renina-angiotensina

Hoy en día, es factible inhibir la secreción o los efectos de la renina de diversas maneras. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina, como la **indometacina** y los fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos β, como el **propranolol**, reducen la renina. El péptido **pepstatina** y los inhibidores de renina recién creados, como el **enalkiren**, impiden que la renina genere angiotensina I. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como **captopril** y **enalapril**, impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La **saralasina** y otros análogos diversos de la angiotensina II son inhibidores competitivos de la acción de la angiotensina II tanto en los receptores AT_1 como en los AT_2. El **losartán** (DuP-753) bloquea de modo selectivo los receptores AT_1, en tanto el PD-123177 y otros fármacos diversos bloquean de manera selectiva los receptores AT_2.

angiotensina II en la circulación se halla en las células endoteliales. Gran parte de la conversión se produce conforme la sangre pasa a través de los pulmones, pero también ocurre en muchas otras partes del organismo.

La enzima convertidora de angiotensina es una ectoenzima que existe en dos formas: una es **somática** y se encuentra en todo el organismo; la otra es **germinativa**, la cual se ubica sólo en células espermatógenas posmeióticas y espermatozoides (cap. 25). Las dos enzimas convertidoras de angiotensina tienen un solo dominio transmembrana y una cola citoplásmica corta. Sin embargo, tal enzima es una proteína de 170 kDa con dos dominios extracelulares homólogos, cada uno de los cuales contiene un sitio activo (fig. 39-8). La enzima convertidora de angiotensina germinativa es una proteína de 90 kDa que sólo posee un dominio extracelular y sitio activo. Las dos enzimas son formadas por un solo gen. Sin embargo, ambas son codificadas por un solo gen. No obstante, el gen tiene dos diferentes promotores, generadores de dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) distintos. En los ratones machos en los cuales se ha suprimido el gen codificador de la enzima convertidora de angiotensina, la presión arterial es más baja de lo normal, pero en las hembras es normal. Además, la fertilidad está reducida en los machos pero no en las hembras.

METABOLISMO DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se metaboliza con rapidez; su semivida en la circulación sanguínea en el ser humano es de 1 a 2 min. Es metabolizada por diversas peptidasas. Una aminopeptidasa elimina el residuo de ácido aspártico (Asp) del amino terminal del péptido (fig. 39-7). El heptapéptido resultante tiene actividad fisiológica y, a veces, se denomina **angiotensina III**. La eliminación de un segundo residuo amino terminal del angiotensinógeno III genera el hexapéptido llamado en ocasiones angiotensina IV, el cual quizá tenga alguna actividad. La mayoría de los demás fragmentos peptídicos constituidos, si no es que todos, son inactivos. Además, la aminopeptidasa puede actuar sobre la angiotensina I para producir (des-Asp^1) angiotensina I y este compuesto es sensible de convertirse directamente en angiotensina III por la acción de la enzima convertidora de angiotensina. La actividad metabolizadora de la angiotensina se encuentra en los eritrocitos y en otros tejidos. Además, la angiotensina II al parecer es retirada de la circulación por algún tipo de mecanismo de atrapamiento en los lechos vasculares de los tejidos diferentes a los pulmones.

La renina suele detectarse por medio de la incubación de la muestra por analizar y la medición inmunoanalítica de la cantidad de angiotensina I que se genera. Esto hace posible cuantificar la **actividad de la renina plasmática** (**PRA**) de la muestra. La deficiencia de angiotensinógeno así como de renina puede ocasionar bajos valores de la actividad de la renina plasmática, y para evitar este problema a menudo se añade angiotensinógeno exógeno, de manera que se mida la **concentración de renina plasmática** (**PRC**) más que la actividad de la renina plasmática. Esta última es normal en individuos en posición de decúbito supino que consumen una cantidad normal de sodio y es de aproximadamente 1 ng de angiotensina I generada por mililitro por

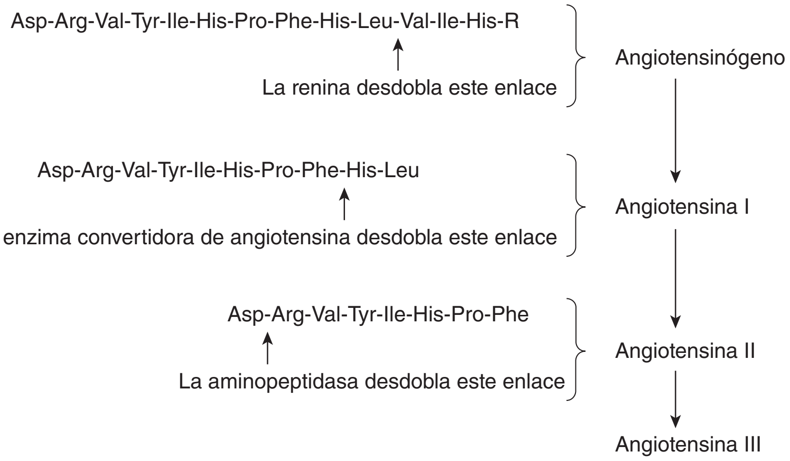

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-R
La renina desdobla este enlace
Angiotensinógeno
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
La enzima convertidora de angiotensina desdobla este enlace
Angiotensina I
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
La aminopeptidasa desdobla este enlace
Angiotensina II
Angiotensina III

FIGURA 39-7 **Estructura del extremo amino terminal del angiotensinógeno y de las angiotensinas I, II y III en seres humanos.** R, parte restante de la proteína. Después de eliminar una secuencia guía de 24 aminoácidos, el angiotensinógeno contiene 453 residuos de aminoácido. La estructura de la angiotensina II en los perros, las ratas y muchos otros mamíferos es similar a la de los seres humanos. La angiotensina II bovina y ovina tienen valina (Val) en vez de isoleucina (Ile) en la posición 5. Asp, asparagina; Arg, arginina; Tyr, tirosina; His, histidina; Pro, prolina; Phe, fenilalanina; Leu, leucina.

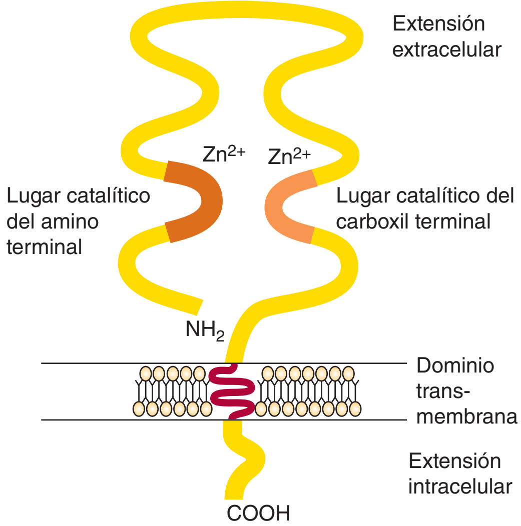


FIGURA 39-8 Representación esquemática de la estructura de la forma somática de la enzima convertidora de angiotensina. Obsérvese la cola citoplásmica corta de la molécula y los dos sitios catalíticos extracelulares, cada uno de los cuales se une a un ion de cinc (Zn^{2+}). (Con autorización de Johnston CI: Tissue angiotensin-converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. Hypertension 1994;23:258. Copyright © 1994 por la American Heart Association.)

hora. La concentración plasmática de angiotensina II en tales sujetos es de cerca de 25 pg/ml (aproximadamente 25 pmol/L).

ACCIONES DE LAS ANGIOTENSINAS

La angiotensina I parece funcionar sólo como el precursor de la angiotensina II y no tiene ninguna otra acción registrada.

La angiotensina II (antes denominada hipertensina o angiotensina) produce constricción arteriolar y elevación de las presiones arteriales sistólica y diastólica. Es uno de los vasoconstrictores más poderosos conocidos y muestra una actividad cuatro veces mayor comparada con la de la noradrenalina con base en el peso en individuos normales. Sin embargo, su efecto presor está reducido en sujetos hiponatrémicos y en cirróticos, así como en pacientes con otras enfermedades. En estos trastornos, aumenta la angiotensina II en la circulación sanguínea y esto regula por decremento los receptores de angiotensina en el músculo liso vascular. Como consecuencia, hay menor respuesta a la angiotensina II inyectada.

La angiotensina II también tiene una acción directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona, y el sistema renina-angiotensina es un regulador primordial de dicha secreción. Algunas de las acciones adicionales de la angiotensina II comprenden facilitar la liberación de noradrenalina por un efecto directo sobre las neuronas simpáticas posganglionares: la contracción de las células del mesangio con una disminución subsiguiente del filtrado glomerular (cap. 38) y una actividad directa sobre los túbulos renales para elevar la reabsorción de sodio.

Asimismo, la angiotensina II actúa sobre el cerebro al disminuir la sensibilidad del barorreflejo, lo cual potencia el efecto vasopresor de la angiotensina II. Además, actúa sobre el cerebro al incrementar la ingestión de agua y aumentar la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica. Aquélla no penetra la barrera hematoencefálica, pero desencadena estas respuestas por su acción sobre los órganos circunventriculares, cuatro estructuras cerebrales pequeñas que quedan fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 34). Una de estas estructuras, el área postrema, interviene principalmente en la potenciación presora, en tanto dos de las otras, el órgano subfornical (SFO) y el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) intervienen en un aumento de la ingestión de agua (efecto dipsógeno). Se desconoce cuáles son los órganos circunventriculares que intervienen en los aumentos de la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica.

La angiotensina III ([des-Asp^1] angiotensina II) tiene aproximadamente 40% de la actividad presora de la angiotensina II, pero 100% de la actividad estimulante de la aldosterona. Se ha señalado que la angiotensina III es el péptido natural estimulante de aldosterona, en tanto la angiotensina II corresponde al péptido regulador de la presión arterial. Sin embargo, al parecer esto no es así y más bien la angiotensina III es simplemente un producto de desintegración con alguna actividad biológica. Lo mismo es aplicable probablemente a la angiotensina IV, aunque algunos investigadores han sostenido que ésta genera efectos singulares en el cerebro.

SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA DE LOS TEJIDOS

Además del sistema que produce angiotensina II en la circulación, muchos tejidos diferentes contienen sistemas renina-angiotensina independientes que generan angiotensina II, al parecer para uso local. El componente del sistema renina-angiotensina se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos y en el útero, la placenta y las membranas fetales. El líquido amniótico posee una elevada concentración de prorrenina. Además, los sistemas renina-angiotensina de los tejidos, o por lo menos varios componentes del sistema renina-angiotensina, se encuentran en ojos, porción exocrina del páncreas, corazón, tejido adiposo, corteza suprarrenal, testículo, ovario, lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, glándula pineal y cerebro. La renina hística contribuye en muy escaso grado a la posa de renina en la circulación sanguínea dado que la actividad de la renina plasmática desciende a concentraciones no detectables después de extirpar los riñones. No se han esclarecido las funciones de estos sistemas renina-angiotensina de los tejidos, aunque se están acumulando pruebas indicativas de que la angiotensina II es un factor de crecimiento importante en el corazón y en los vasos sanguíneos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores AT_1 son hoy en día el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca congestiva, y parte de su utilidad quizá se deba a que inhiben los efectos de la angiotensina II sobre el crecimiento.

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Existen por lo menos dos clases de receptores de angiotensina II. Los receptores AT_1 son receptores sinuosos acoplados por una proteína G (G_q) a la fosfolipasa C, y la angiotensina II aumenta la concentración de iones calcio libres en el citosol. También activa múltiples tirosinas cinasas. En el músculo liso vascular, los receptores de AT_1 se asocian a cavéolas (cap. 2), y la angiotensina II aumenta la producción de la caveolina 1, una de las tres isoformas de la proteína que es característica de las cavéolas. En

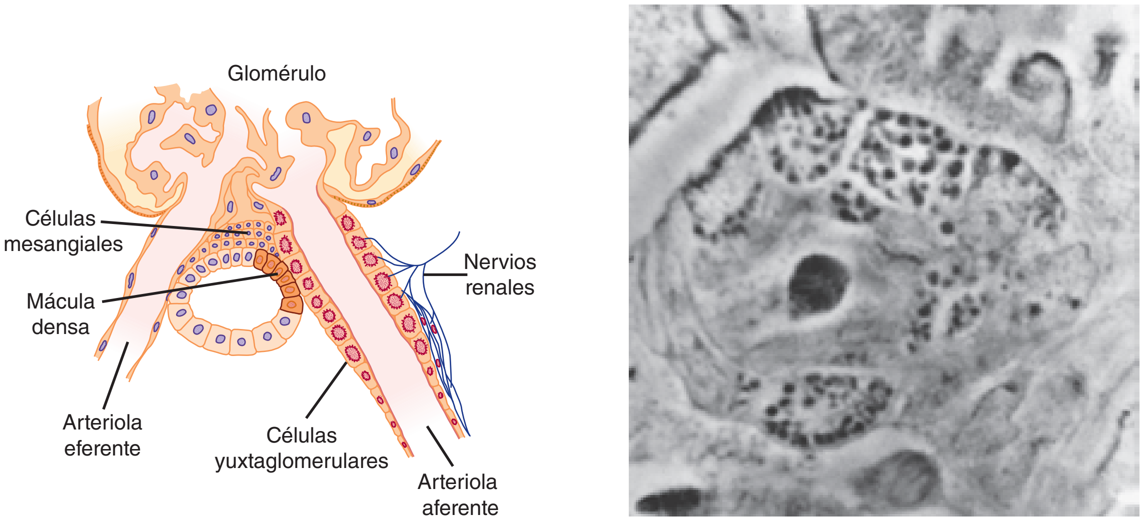


FIGURA 39-9 **Izquierda:** esquema del glomérulo que muestra el aparato yuxtaglomerular. **Derecha:** microfotografía de contraste de fase de la arteriola aferente en una preparación del riñón de un ratón desecada y congelada y sin teñirse. Obsérvese el eritrocito en la luz de la arteriola y las células yuxtaglomerulares granuladas en la pared. (Cortesía de C Peil.)

los roedores, dos subtipos de AT_1 diferentes pero íntimamente relacionados, los AT_{1A} y los AT_{1B}, son codificados por dos genes diferentes. El subtipo AT_{1A} se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos, el cerebro y muchos otros órganos. Sirve de mediador de la mayoría de los efectos conocidos de la angiotensina II. El subtipo AT_{1B} se encuentra en la adenohipófisis y la corteza suprarrenal. En el ser humano, un gen de receptor de AT_1 se halla en el cromosoma 3. Puede haber un segundo tipo de AT_1, pero todavía no se ha dilucidado si existen diferentes subtipos de AT_{1A} y AT_{1B}.

Asimismo, se conocen receptores de AT_2, los cuales son codificados en el ser humano por un gen presente en el cromosoma X. Al igual que los receptores de AT_1, aquéllos tienen siete dominios transmembrana, pero sus acciones son diferentes. Llevan a cabo su actividad a través de una proteína G al activar diversas fosfatasas, las cuales a su vez antagonizan los efectos sobre el crecimiento y abren los conductos para el ion potasio. Además, la activación del receptor de AT_2 aumenta la producción de óxido nítrico y, por tanto, incrementa la de 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). No se han establecido las consecuencias fisiológicas globales de los efectos de estos segundos mensajeros. Los receptores de AT_2 son más abundantes en los tejidos fetales y neonatales, pero persisten en el cerebro y en otros órganos en los adultos.

Los receptores de AT_1 en las arteriolas y en la corteza suprarrenal son regulados por mecanismos opuestos: un exceso de angiotensina II controla por decremento los receptores vasculares, pero regula por incremento los receptores corticosuprarrenales, volviendo más sensible la glándula al efecto estimulador de la aldosterona del péptido.

APARATO YUXTAGLOMERULAR

La renina presente en los extractos renales y en la circulación sanguínea es producida por las **células yuxtaglomerulares** (**células JG**). Estas células epitelioides están situadas en la media de las arteriolas aferentes en el punto donde entran en los glomérulos (fig. 39-9). Se ha demostrado que los gránulos secretores recubiertos de membrana hallados en ellas contienen renina. La renina también se encuentra en las **células mesangiales** agranulares que están situadas en la unión entre las arteriolas aferentes y las eferentes, pero se desconoce su importancia en esta ubicación.

En el punto donde la arteriola aferente entra en el glomérulo y la arteriola eferente sale del mismo, el túbulo de la nefrona toca las arteriolas del glomérulo del cual se originó. En este lugar, que delimita el inicio del túbulo contorneado distal, existe una región modificada de epitelio tubular denominada **mácula densa** (fig. 39-9). Esta última se encuentra muy cerca de las células yuxtaglomerulares. Las células mesangiales, las yuxtaglomerulares y la mácula densa constituyen el **aparato yuxtaglomerular**.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE RENINA

Diversos factores regulan la secreción de renina (cuadro 39-2), y la tasa de secreción de renina en un determinado momento depende de la actividad conjunta de tales factores. Uno de ellos corresponde a un mecanismo barorreceptor intrarrenal, el cual hace que disminuya la secreción de renina cuando aumenta la presión arterial al nivel de la célula yuxtaglomerular y se incrementa cuando desciende la presión arterial a este nivel. Otro sensor regulador de la renina se encuentra en la mácula densa. La secreción de renina es inversamente proporcional a la cantidad de sodio y cloruros que entra en los túbulos renales distales desde el asa de Henle. Supuestamente estos electrólitos ingresan a las células de la mácula densa a través de los transportadores de $Na\text{-}K\text{-}2Cl^-$ en sus membranas apicales, y el incremento de alguna manera desencadena una señal que reduce la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes adyacentes. Un posible mediador es el óxido nítrico, pero aún no se ha establecido la identidad de la señal. La secreción de renina también varía en proporción inversa a la concentración plasmática de iones potasio, pero el efecto de éstos al parecer es mediado por los cambios que propician la liberación de sodio y cloruro hacia la mácula densa.

CUADRO 39-2 Factores que afectan la secreción de renina

Estimuladores
Aumento de la actividad simpática a través de los nervios renales
Incremento de las catecolaminas presentes en la circulación sanguínea
Prostaglandinas
Inhibidores
Aumento de la reabsorción de sodio y cloruro a través de la mácula densa
Aumento de la presión arteriolar aferente
Angiotensina II
Vasopresina

La angiotensina II inhibe, mediante retroalimentación, la secreción de renina por una acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Asimismo, la vasopresina impide la secreción de renina *in vitro* e *in vivo*, aunque existe cierto debate con respecto a si su efecto *in vivo* es directo o indirecto.

Por último, la mayor actividad del sistema nervioso simpático incrementa la secreción de renina. El aumento es mediado por una elevación de las catecolaminas en la circulación sanguínea y por la noradrenalina (norepinefrina) secretada por los nervios simpáticos renales posganglionares. Las catecolaminas tienen una acción principal sobre los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares, y la liberación de renina es mediada por un incremento en el cAMP intracelular.

En el cuadro 39-3, se enumeran los principales trastornos que aumentan la secreción de renina en el ser humano. Casi todos los trastornos listados reducen la presión venosa central, lo cual desencadena un incremento de la actividad simpática y algunos también disminuyen la presión arteriolar (recuadro clínico 39-3). La constricción de la arteria renal y la aorta proximal hacia las arterias renales origina un decremento de la presión arteriolar renal. Los estímulos psicológicos aumentan la actividad de los nervios renales.

CUADRO 39-3 Trastornos que aumentan la secreción de renina

Agotamiento de sodio
Diuréticos
Hipertensión
Hemorragia
Postura erguida
Deshidratación
Insuficiencia cardiaca
Cirrosis
Constricción de la arteria renal o de la aorta
Diversos estímulos psicológicos

RECUADRO CLÍNICO 39-3

Importancia de la renina en la hipertensión clínica

La constricción de una arteria renal propicia un incremento rápido de la secreción de renina y la aparición de una hipertensión sostenida (**hipertensión renal o de Goldblatt**). La extirpación del riñón isquémico o la constricción arterial cura la hipertensión si ésta no ha persistido por demasiado tiempo. En general, la hipertensión originada por la constricción de una arteria renal con el otro riñón intacto (hipertensión de una pinza, hipertensión birrenal de Goldblatt) conlleva mayor cantidad de renina en la circulación sanguínea. La contraparte clínica de este trastorno es la **hipertensión renal** a causa de la estenosis ateromatosa de una arteria renal u otras alteraciones de la circulación renal. Sin embargo, la actividad de la renina plasmática suele ser normal en la hipertensión de Goldblatt de una pinza en un riñón. No se ha esclarecido el origen de la hipertensión en esta situación. Sin embargo, muchos pacientes con hipertensión responden al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o losartán aun cuando su circulación renal parezca normal y tengan actividad de renina plasmática normal o incluso baja.

HORMONAS CARDIACAS Y OTROS FACTORES NATRIURÉTICOS

ESTRUCTURA

Por algún tiempo se ha propuesto la existencia de diversas **hormonas natriuréticas**. Dos de éstas son secretadas por el corazón. Las células musculares de las aurículas y, en menor grado, las de los ventrículos contienen gránulos secretores (fig. 39-10). Estos últimos incrementan su número cuando aumenta la ingestión de cloruro de sodio (NaCl) y se expande el líquido extracelular, y los extractos de tejido auricular originan natriuresis.

La primera hormona natriurética aislada del corazón fue el **péptido natriurético auricular** (**ANP**), un polipéptido que es un anillo característico de 17 aminoácidos formado por un enlace de disulfuro entre dos cisteínas. La forma circulante de este polipéptido tiene 28 residuos de aminoácidos (fig. 39-11). Se forma a partir de una gran molécula precursora que contiene 151 residuos de aminoácido, entre ellos un péptido de señal de 24 aminoácidos. El péptido natriurético auricular fue aislado ulteriormente en otros tejidos, como el cerebral, donde se ha detectado en dos presentaciones que son más pequeñas que el péptido natriurético auricular presente en la circulación. Se aisló un segundo polipéptido natriurético del cerebro porcino y se denominó **péptido natriurético cerebral** (**BNP**, también conocido como **péptido natriurético de tipo B**). Asimismo, éste se halla en el cerebro humano, pero en mayor cantidad en el corazón humano, incluidos los ventrículos. La forma de esta hormona presente en la circulación sanguínea contiene 32 residuos de aminoácidos. Posee el mismo anillo de siete miembros que el péptido natriurético auricular, aunque algunos de los residuos de aminoácido del anillo son diferentes (fig. 39-11). Un tercer miembro de esta familia ha sido denominado **péptido natriurético tipo C** (**CNP**) por cuanto fue el tercero de la secuencia en aislarse. Éste contiene 22 residuos de aminoácidos (fig. 39-11) y

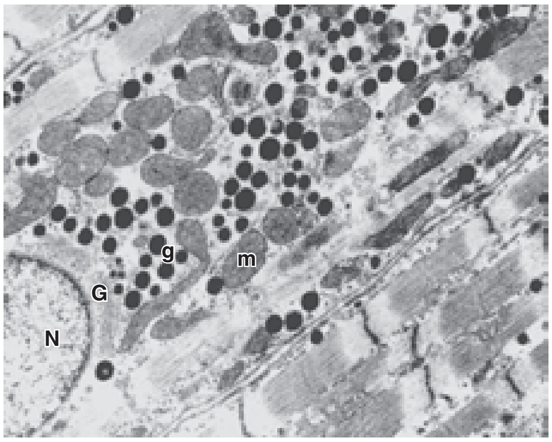


FIGURA 39-10 Gránulos de péptido natriurético auricular (ANP) (g) interpuestos entre las mitocondrias (m) en la célula muscular de la aurícula de rata. G, complejo de Golgi; N, núcleo. Los gránulos en las células auriculares humanas son similares (×17 640). (Cortesía de M Cantin.)

también hay una forma de 53 aminoácidos de mayor peso molecular. El péptido natriurético tipo C se halla en cerebro, hipófisis, riñones y células endoteliales vasculares. Sin embargo, hay muy poca cantidad en el corazón y en la circulación sanguínea y al parecer es sobre todo un mediador paracrino.

ACCIONES

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral presentes en la circulación sanguínea actúan en los riñones al aumentar la excreción de sodio, y el péptido natriurético tipo C inyectado tiene un efecto similar. Al parecer originan este efecto al dilatar las arteriolas aferentes con relajación de las células del mesangio. Estas dos acciones incrementan la filtración glomerular (cap. 38). Además, actúan sobre los túbulos renales inhibiendo la reabsorción de sodio. Otras acciones consisten en un incremento de la permeabilidad capilar, lo cual origina extravasación de líquido y una declinación de la presión arterial. Además, relajan el músculo liso vascular de las arteriolas y las vénulas. El péptido natriurético tipo C tiene un mayor efecto dilatador sobre las venas que el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral. Estos péptidos también impiden la secreción de renina y contrarrestan las acciones vasopresoras de las catecolaminas y la angiotensina II.

En el cerebro, el péptido natriurético auricular está presente en las neuronas, y una vía neural que contiene péptido natriurético auricular, se proyecta desde la porción anteromedial del hipotálamo hasta las zonas de la parte baja del tronco del encéfalo que intervienen en la regulación neural del aparato cardiovascular. En general, los efectos del péptido natriurético auricular en el cerebro son opuestos a los de la angiotensina II, y los circuitos neurales que contiene dicho péptido al parecer participan al reducir la presión arterial y favorecer la natriuresis. El péptido natriurético tipo C y el péptido natriurético tipo cerebral probablemente tienen funciones similares a las del péptido natriurético auricular, pero no se dispone de información detallada al respecto.

RECEPTORES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Se han aislado y caracterizado tres diferentes receptores de péptido natriurético (NPR) (fig. 39-12). Los receptores de péptidos natriuréticos A (NPR-A) y B (NPR-B) están distribuidos en la membrana celular y muestran dominios citoplásmicos que son guanilil ciclasas. El péptido natriurético auricular tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriurético A, en tanto el péptido natriurético tipo C tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriurético B. El tercer receptor, el receptor de péptido natriurético C, fija los tres péptidos natriuréticos pero tiene un dominio citoplásmico muy truncado. Algunas pruebas indican que ejerce su acción a través de las proteínas C, al activar la fosfolipasa C e inhibir la adenil ciclasa. Sin embargo, también se ha planteado que este receptor no desencadena ningún cambio intracelular, y que más bien es un **receptor depurador** que elimina los péptidos natriuréticos de la circulación sanguínea y que los libera más tarde, ayudando a mantener una concentración sanguínea constante de las hormonas.

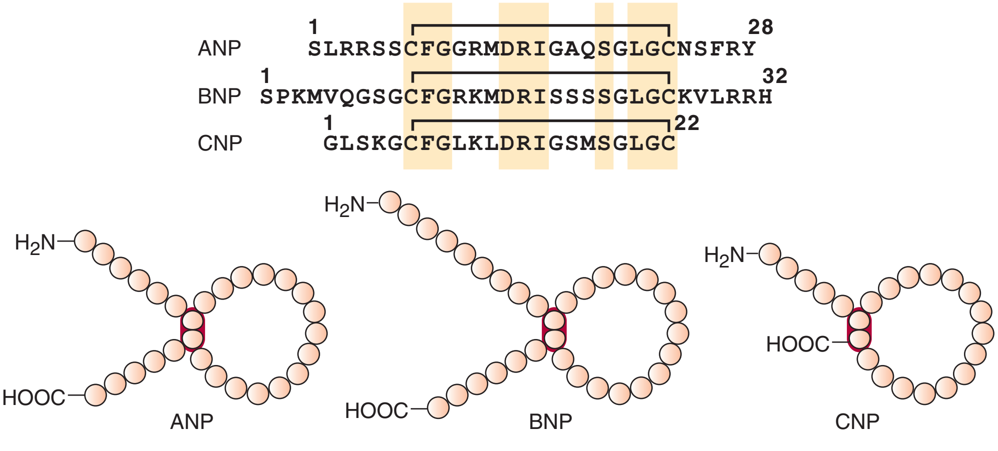

ANP 1 SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY 28
BNP 1 SPKMVQGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH 32
CNP 1 GLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC 22
H2N
HOOC
ANP
H2N
HOOC
BNP
H2N
HOOC
CNP

FIGURA 39-11 Péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético tipo cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP) humanos. Arriba: códigos de una sola letra para los residuos de aminoácidos alineados con el fin de mostrar las secuencias habituales (coloreadas). **Abajo:** configuración de las moléculas. Obsérvese que una cisteína es el residuo de aminoácido carboxil terminal en el péptido natriurético tipo C, de manera que no hay una extensión carboxil terminal del anillo de 17 miembros. (Modificada de Imura H, Nakao K, Itoh H: The natriuretic peptide system in the brain: Implication in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. Front Neuroendocrinol 1992;13:217.)

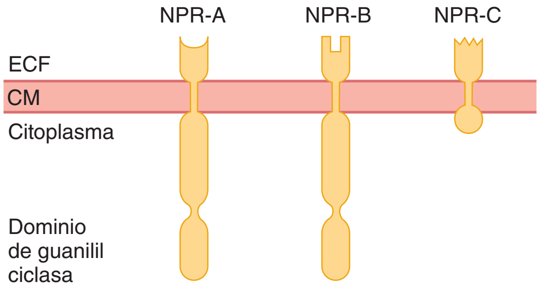


FIGURA 39-12 **Representación esquemática de los receptores del péptido natriurético (NPR).** Las moléculas del receptor de péptido natriurético A (NPR-A) y del receptor de péptido natriurético B (NPR-B) tienen dominios de guanilil ciclasa intracelulares, en tanto el receptor de depuración putativo, el receptor de péptido natriurético C (NPR-C), sólo presenta un pequeño dominio citoplásmico. CM, membrana celular; ECF, líquido extracelular.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La concentración de péptido natriurético auricular en el plasma es de casi 5 fmol/ml en el ser humano normal que ingiere cantidades moderadas de cloruro de sodio. La secreción de péptido natriurético auricular aumenta cuando se incrementa el volumen del líquido extracelular mediante la infusión de solución salina isotónica y cuando se distienden las aurículas. La secreción de péptido natriurético tipo cerebral aumenta si se distienden los ventrículos. La secreción de péptido natriurético auricular también se incrementa con la inmersión en agua hasta el cuello (fig. 39-13), un procedimiento que contrarresta el efecto de la gravedad sobre la circulación y aumenta la presión venosa central y, por consiguiente, la auricular. Obsérvese que la inmersión asimismo disminuye la secreción de renina y aldosterona. Por lo contrario, un decremento leve pero conmensurable del péptido natriurético auricular plasmático se presenta en concomitancia con una reducción de la presión venosa central al adoptar la posición de pie desde una posición de decúbito supino. Por tanto, parece claro que las aurículas responden directamente a la distensión *in vivo*, y que la tasa de secreción de péptido natriurético auricular es proporcional al grado en el cual las aurículas son distendidas por incrementos de la presión venosa central. Asimismo, la secreción de péptido natriurético tipo cerebral es proporcional al grado de distensión de los ventrículos. Las concentraciones plasmáticas de las dos hormonas están elevadas en la insuficiencia cardiaca congestiva, y su valoración cada vez se utiliza más en el diagnóstico de este trastorno.

El péptido natriurético auricular presente en la circulación tiene una semivida breve. Es metabolizado por la endopeptidasa neutral (NEP), la cual es inhibida por el tiorfano. Por tanto, la administración de este último aumenta el péptido natriurético auricular de la circulación sanguínea.

FACTOR INHIBIDOR DE LA Na, K ATPasa

Otro factor natriurético se encuentra presente en la sangre. Este factor genera natriuresis al inhibir la Na-K ATPasa y aumenta en vez de disminuir la presión arterial. Las pruebas actuales indican que quizá sea el esteroide digitálico **ouabaína** y que tal vez proviene de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, aún se desconoce su importancia fisiológica.

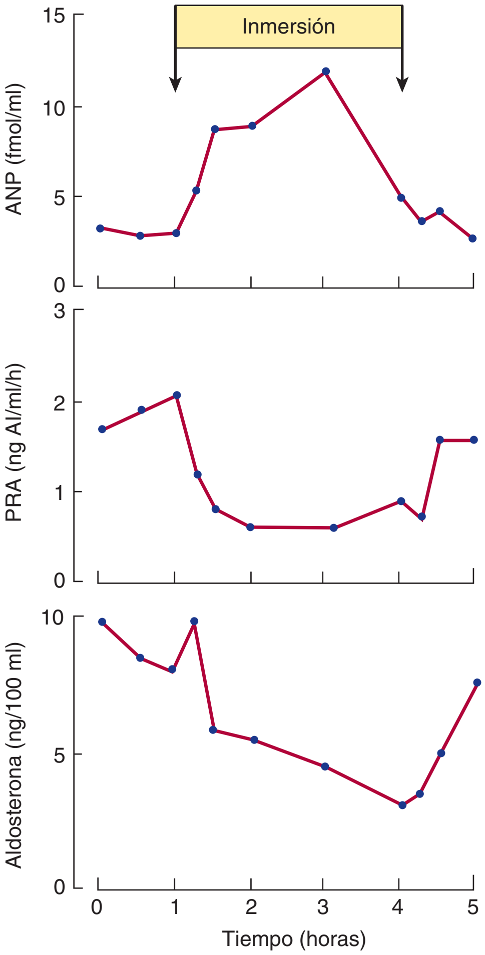


FIGURA 39-13 **Efecto de la inmersión en agua hasta el cuello durante 3 h sobre las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético auricular (ANP), la actividad de la renina plasmática (PRA) y la aldosterona.** (Modificada con autorización de Epstein M, et al: Increases in circulating atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolaemia in normal humans. Hypertension 1986;4 [Suppl 2]:593.)

CONSERVACIÓN DE LA COMPOSICIÓN IÓNICA ESPECÍFICA

Se conocen mecanismos reguladores especiales que preservan las concentraciones de determinados iones específicos en el líquido extracelular, lo mismo que las cifras de glucosa y otras sustancias no ionizadas importantes para el metabolismo (cap. 1). La retroalimentación del calcio sobre las glándulas parótidas y las células secretoras de calcitonina para ajustar su secreción mantienen las concentraciones de calcio ionizado en el líquido extracelular (cap. 23). La concentración de iones magnesio (Mg^{2+}) está sujeta a una regulación rigurosa, pero no se han dilucidado bien los mecanismos que controlan el metabolismo del magnesio.

Los mecanismos que controlan el contenido de sodio y potasio son parte del fenómeno que determina el volumen y la tonicidad del líquido extracelular y ya se mencionaron antes. Las concentraciones de estos iones también dependen de la cifra de hidrogeniones, y el pH es uno de los principales factores que afecta la composición aniónica del líquido extracelular. Esto se analiza en el capítulo 40.

ERITROPOYETINA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Cuando una persona sangra o presenta hipoxia, aumenta la síntesis de hemoglobina así como la producción y la liberación de eritrocitos por la médula ósea (**eritropoyesis**) (cap. 32). Por lo contrario, cuando el volumen globular se incrementa por encima de lo normal a causa de alguna transfusión, disminuye la actividad eritropoyética de la médula ósea. Estos ajustes son desencadenados por cambios en la concentración de **eritropoyetina** en la circulación sanguínea, una glucoproteína que contiene 165 residuos de aminoácido y cuatro cadenas de oligosacáridos, las cuales son necesarias para su actividad *in vivo*. Sus valores sanguíneos aumentan mucho en caso de anemia (fig. 39-14).

La eritropoyetina incrementa el número de células precursoras afectadas sensibles a la eritropoyetina en la médula ósea que son convertidas en los precursores de los hematíes y después en eritrocitos maduros (cap. 32). El receptor de eritropoyetina es una proteína lineal con un dominio transmembrana simple, el cual es un miembro de la superfamilia de los receptores de citocinas (cap. 3). El receptor tiene actividad de tirosina cinasa y activa una cascada de serina y treonina cinasas, lo cual impide la apoptosis de los eritrocitos, así como un mayor crecimiento y desarrollo.

El principal sitio de inactivación de la eritropoyetina es el hígado, y la hormona presenta una semivida en la circulación sanguínea de unas 5 h, aproximadamente. Sin embargo, el aumento de los eritrocitos de la circulación que desencadena tarda dos a tres días en aparecer, ya que la maduración del hematíe es un proceso relativamente lento. La pérdida de una porción incluso pequeña de los residuos de ácido siálico en las fracciones de carbohidratos que forman parte de la molécula de eritropoyetina, abrevia su semivida a 5 min, volviéndola ineficaz desde el punto de vista biológico.

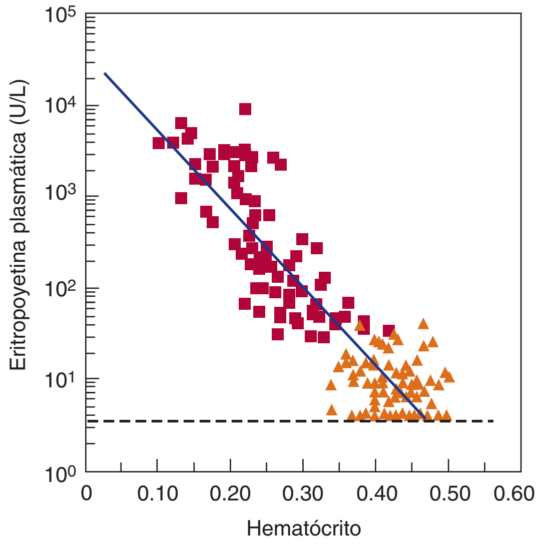


FIGURA 39-14 Concentraciones plasmáticas de eritropoyetina en donadores de sangre normales (triángulos) y en pacientes con diversas modalidades de anemia (cuadros). (Con autorización de Erslev AJ: Erythropoietin. N Engl J Med 1991;324:1339.)

FUENTES

En adultos, casi 85% de la eritropoyetina se deriva de los riñones y 15% del hígado. Estos dos órganos contienen el mRNA para la eritropoyetina. Esta última también puede extraerse del bazo y de las glándulas salivales, pero estos tejidos no contienen el mRNA y, por consiguiente, no parecen sintetizar la hormona. Cuando se reduce la masa renal en los adultos por alguna nefropatía o una nefrectomía, el hígado no puede compensar y sobreviene anemia.

La eritropoyetina es generada por las células intersticiales en el lecho de los capilares peritubulares de los riñones y por los hepatocitos perivenosos. También se elabora en el cerebro, donde ejerce un efecto protector contra la lesión excitotóxica desencadenada por la hipoxia; así como en el útero y en los oviductos, donde es inducida por estrógeno y parece mediar la angiogénesis dependiente de estrógeno.

Se ha clonado el gen que codifica esta hormona y se cuenta con eritropoyetina recombinante producida en células animales para utilizarse clínicamente como epoyetina α. La eritropoyetina recombinante es útil en el tratamiento de la anemia vinculada con insuficiencia renal; 90% de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal que se encuentran en diálisis, tienen anemia como consecuencia de la deficiencia de eritropoyetina. Esta hormona también se utiliza para estimular la producción de eritrocitos en los individuos que están almacenando un suministro de su propia sangre en preparación para transfusiones autólogas durante operaciones quirúrgicas electivas (cap. 32).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El estímulo habitual para la secreción de la eritropoyetina es la hipoxia, pero la secreción de la hormona puede ser estimulada para las sales de cobalto y los andrógenos. Pruebas recientes señalan que el sensor de oxígeno (O_2) que regula la secreción de eritropoyetina en riñones e hígado es una proteína, que en la forma desoxi, estimula y, en la forma oxi, inhibe la transcripción del gen de la eritropoyetina para constituir mRNA de la eritropoyetina. La secreción de ésta es facilitada por la alcalosis que sobreviene a grandes alturas. Del mismo modo que la secreción de renina, la de eritropoyetina es facilitada por las catecolaminas a través de un mecanismo adrenérgico β, aunque el sistema renina-angiotensina es totalmente diferente al sistema de la eritropoyetina.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total divididos por el agua corporal total. Se generan cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua perdido o ingerido del organismo.
- El principal efecto fisiológico de la vasopresina es la retención de agua por el riñón al aumentar la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón al agua. Se absorbe agua de la orina, la orina se concentra y su volumen disminuye.
- La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y se libera hacia el torrente circulatorio en respuesta a la estimulación de los osmorreceptores o los barorreceptores. Los aumentos de la secreción ocurren cuando se modifica la osmolalidad en un mínimo de 1%, conservando así la osmolalidad del plasma muy cerca de los 285 mosm/L.

- La cantidad de sodio en el líquido extracelular (ECF) es el factor más importante que determina el volumen de éste; los mecanismos que controlan el equilibrio del sodio constituyen los principales mecanismos para preservar el volumen del líquido extracelular. El mecanismo regulador más importante del equilibrio del sodio es el sistema renina-angiotensina, un sistema hormonal que controla la presión arterial.
- Los riñones secretan la enzima renina, y la acción de ésta aunada a la de la enzima convertidora de angiotensina forma la angiotensina II. Esta última posee actividad directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona, la cual incrementa la retención del sodio de la orina por la acción sobre el túbulo colector renal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. La deshidratación aumenta la concentración plasmática de todas las siguientes hormonas, *excepto*
   A) vasopresina
   B) angiotensina II
   C) aldosterona
   D) noradrenalina
   E) péptido natriurético auricular

2. En un paciente deshidratado, el agua corporal debería restituirse mediante la infusión intravenosa de
   A) agua destilada
   B) solución de cloruro de sodio al 0.9%
   C) solución de glucosa al 5%
   D) albúmina hiperoncótica
   E) solución de glucosa al 10%

3. La renina es secretada por
   A) las células de la mácula densa
   B) las células de los túbulos proximales
   C) las células de los túbulos distales
   D) las células yuxtaglomerulares
   E) las células del lecho capilar peritubular

4. La eritropoyetina es secretada por
   A) las células de la mácula densa
   B) las células de los túbulos proximales
   C) las células de los túbulos distales
   D) las células yuxtaglomerulares
   E) las células del lecho capilar peritubular

5. Cuando una mujer ha seguido una dieta baja en sodio durante ocho días y recibe una inyección intravenosa de captopril, un fármaco que inhibe la enzima convertidora de angiotensina, cabría esperar que
   A) su presión arterial aumentara debido a que descendería su gasto cardiaco
   B) su presión arterial se elevara porque disminuiría su resistencia periférica
   C) su presión arterial descendiera debido a la reducción del gasto cardiaco
   D) su presión arterial descendiera debido a que disminuiría su resistencia periférica
   E) la actividad de la renina plasmática descendiera a causa del aumento de la concentración de angiotensina I en la circulación sanguínea

6. ¿Cuál de los siguientes *no* cabría esperar que aumentase la secreción de renina?
   A) suministro de un fármaco bloqueador de la enzima convertidora de angiotensina
   B) uso de un bloqueador de los receptores de AT_1
   C) administración de un bloqueador de los receptores adrenérgicos β
   D) constricción de la aorta entre el tronco celiaco y las arterias renales
   E) utilización de un fármaco que reduzca el volumen del líquido extracelular

7. ¿Cuál de los siguientes tendría *menos* probabilidades de contribuir a los efectos útiles de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva?
   A) vasodilatación
   B) disminución del crecimiento cardiaco
   C) Reducción de la poscarga cardiaca
   D) aumento de la actividad de la renina plasmática
   E) disminución de la aldosterona plasmática

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493.

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:101.

Corvol P, Jeunemaitre X: Molecular genetics of human hypertension: Role of angiotensinogen. Endocr Rev 1997;18:662.

Morel F: Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol 1981;240:F159.

McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.

Robinson AG, Verbalis JG: Diabetes insipidus. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:1.

Verkman AS: Mammalian aquaporins: Diverse physiological roles and potential clinical significance. Expert Rev Mol Med. 2008;10:13.

Zeidel ML: Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. Am J Physiol 1993;265:F159.

CAPÍTULO

40

Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los procesos que intervienen en la secreción de hidrogeniones (H^+) hacia los túbulos y describir la importancia de estos procesos en la regulación del equilibrio acidobásico.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como mencionar la media normal y el intervalo de las concentraciones de hidrogeniones en la sangre (en meq/L y pH) que son compatibles con un estado saludable.
- Enumerar los principales amortiguadores presentes en sangre, líquido intersticial y líquido intracelular y, mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach, describir lo que caracteriza al sistema amortiguador de bicarbonato.
- Describir los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis metabólica y alcalosis metabólica, así como las compensaciones respiratorias y renales de estos trastornos.
- Caracterizar los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis respiratoria y alcalosis respiratoria, y la compensación renal de estos trastornos.

SECRECIÓN RENAL DE HIDROGENIONES

Las células de los túbulos proximales y distales, al igual que las células de las glándulas gástricas, secretan iones de hidrógeno (cap. 26). La acidificación también ocurre en los túbulos colectores. La reacción encargada principalmente de la secreción de hidrogeniones en los túbulos proximales es el intercambio de sodio-hidrógeno (Na-H) (fig. 40-1). Éste es un ejemplo del transporte activo secundario; la extrusión de iones sodio (Na^+) de las células hacia el intersticio por la Na, K ATPasa, reduce el sodio intracelular y esto hace que los iones sodio entren en la célula desde la luz tubular, con la extrusión acoplada de hidrogeniones. El hidrógeno ionizado se deriva de la disociación intracelular de H_2CO_3 y el HCO_3^- que se forma se difunde hacia el líquido intersticial. Como consecuencia, por cada hidrogenión secretado, ingresan al líquido intersticial un ion de sodio y uno de bicarbonato (HCO_3^-).

La **anhidrasa carbónica** cataliza la formación de H_2CO_3, y los fármacos que inhiben la anhidrasa carbónica deprimen tanto la secreción de ácido por los túbulos proximales como las reacciones que dependen de la misma.

Algunas pruebas indican que el hidrogenión es secretado en los túbulos proximales por otros tipos de bombas, pero los indicios de estas bombas adicionales son controvertibles y, en cualquier caso, su contribución es pequeña en comparación con el mecanismo de intercambio de sodio-hidrógeno. Esto contrasta con lo que ocurre en los túbulos distales y en los túbulos colectores, donde la secreción de hidrogeniones es relativamente independiente del sodio en la luz tubular. En esta porción del túbulo, la mayor parte del hidrogenión es secretada por una bomba de protones impulsada por trifosfato de adenosina (ATP). La aldosterona actúa sobre esta bomba al incrementar la secreción distal de hidrogeniones. Las células I de esta porción del túbulo renal secretan ácido y, a diferencia de las células parietales en el estómago, contienen abundante anhidrasa carbónica y múltiples estructuras tubulovesiculares. Hay pruebas indicativas de que la ATPasa que transfiere hidrogeniones y que genera la secreción de hidrogeniones está situada en estas vesículas al igual que en la membrana celular luminal y que, en la acidosis, el número de bombas de hidrogeniones aumenta por la inserción de estas tubulovesículas en la membrana celular luminal. Parte del hidrogenión también es secretado por la H^+-K^+ ATPasa. Las células I contienen en sus membranas de células basolaterales **banda 3**, una proteína de intercambio de aniones que funciona como un intercambiador de Cl/HCO_3 para el transporte de bicarbonato hacia el líquido intersticial.

DESTINO DEL HIDROGENIÓN EN LA ORINA

La cantidad de ácidos que se secreta depende de los fenómenos subsiguientes ocurridos en la orina de los túbulos. En el ser

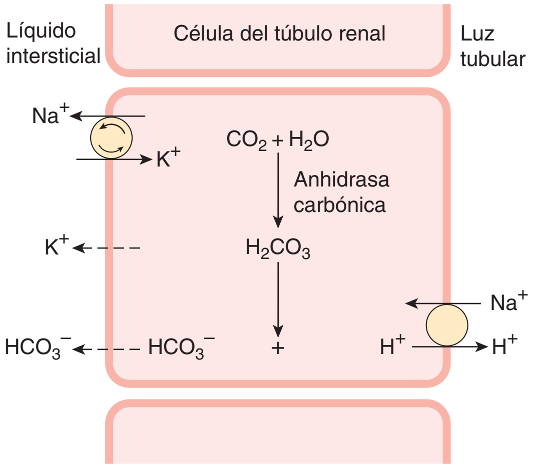


FIGURA 40-1 Secreción de ácido por las células de los túbulos proximales en el riñón. El hidrogenión (H^+) es transportado hacia la luz tubular por un cotransporte bidireccional en intercambio por iones sodio (Na^+). El transporte activo por la Na, K ATPasa está señalado con las flechas en el círculo. Las flechas de rayas indican difusión. CO_2, dióxido de carbono; K^+, iones potasio; H_2O, agua; HCO_3^-, bicarbonato; H_2CO_3, ácido carbónico.

humano, el gradiente máximo de hidrogeniones contra el cual los mecanismos de transporte pueden secretar corresponde a un pH urinario de casi 4.5, es decir, una concentración de hidrogeniones en la orina 1 000 veces mayor que el valor en plasma. Por consiguiente, un pH de 4.5 es el **pH limitante** y normalmente éste se alcanza en los túbulos colectores. Si no hubiese amortiguadores que "fijaran" el valor superior de hidrogeniones en la orina, se llegaría rápidamente a este pH y se detendría la secreción de hidrogeniones. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión libre, lo cual hace posible la liberación de una mayor cantidad de ácido (fig. 40-2). Éstas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), con HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$ y, con NH_3, para constituir NH_4^+.

REACCIONES CON LOS AMORTIGUADORES

En el capítulo 1 y más adelante, se describe la dinámica de la amortiguación. La pK′ del sistema de bicarbonato es 6.1, la del sistema del fosfato dibásico es 6.8 y la del sistema de amoniaco es 9.0. La concentración de iones bicarbonato en plasma y, como consecuencia, en el filtrado glomerular, normalmente es de casi 24 meq/L, en tanto la de fosfato es de sólo 1.5 meq/L. Por tanto, en el túbulo proximal la mayor parte del hidrogenión secretado reacciona con el bicarbonato ionizado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) (fig. 40-2). Este último se desdobla para formar dióxido de carbono y agua. En el túbulo proximal (pero no en el distal), hay una anhidrasa carbónica en el borde "en cepillo" de las células; ésta facilita la formación de dióxido de carbono y agua en el líquido tubular. El dióxido de carbono, que se difunde fácilmente a través de todas las membranas biológicas, entra en las células tubulares, donde se añade a la posa de dióxido de carbono disponible para formar ácido carbónico. Dado que la mayor parte del hidrogenión es retirado del túbulo, el pH del líquido se modifica muy poco. Éste es el mecanismo por el cual se reabsorbe bicarbonato; por cada molécula de este último eliminada del líquido tubular, se difunde un mol de bicarbonato desde las células tubulares hasta la sangre, aun cuando no sea el mismo mol que desapareció del líquido tubular.

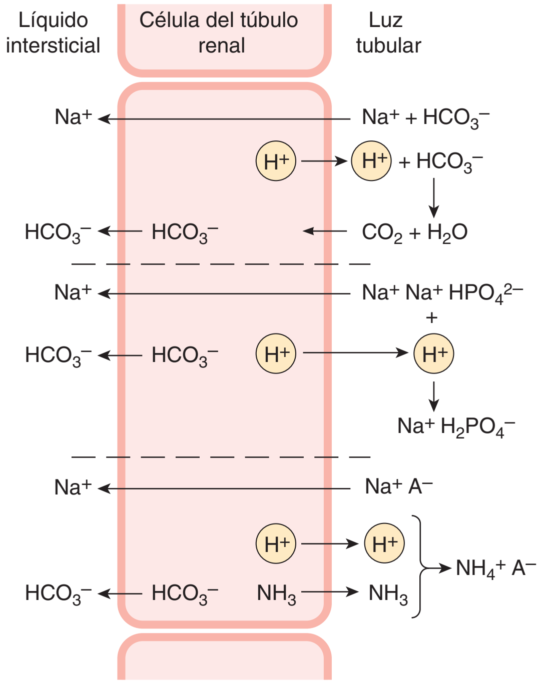


FIGURA 40-2 Destino del hidrogenión (H^+) secretado hacia un túbulo en intercambio por iones sodio (Na^+). Arriba: reabsorción del bicarbonato filtrado a través del dióxido de carbono (CO_2). **En medio:** formación del fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$). **Abajo:** formación de amonio (NH_4^+). Obsérvese que en cada caso un ion sodio y uno de bicarbonato (HCO_3^-) entran en el torrente circulatorio por cada hidrogenión secretado. A^-, anión; NH_3, amoniaco; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico.

El hidrogenión secretado también reacciona con el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$). Esto ocurre en mayor grado en los túbulos distales y en los túbulos colectores, ya que es aquí donde el fosfato que escapa a la reabsorción proximal se concentra más por la reabsorción del agua. La reacción con amoniaco (NH_3) ocurre en los túbulos proximales y distales. El hidrogenión también se combina en menor grado con otros aniones amortiguadores.

Cada hidrogenión que reacciona con los amortiguadores contribuye a la **acidez titulable** urinaria, la cual se mide con el valor de la cantidad de álcali que debe añadirse a la orina para regresar su pH a 7.4, el pH de filtrado glomerular. Sin embargo, la acidez titulable desde luego mide sólo una fracción del ácido secretado, por cuanto no toma en cuenta el ácido carbónico que se ha convertido en agua y dióxido de carbono. Además, la pK′ del sistema del amoniaco es de 9.0 y tal sistema es ajustado sólo por el pH de la orina hasta un pH de 7.4, de manera que contribuye muy poco a la acidez titulable.

SECRECIÓN DE AMONIACO

Las reacciones en las células tubulares renales producen amonio (NH_4^+) y bicarbonato (HCO_3^-). El NH_4^+ se encuentra en equilibrio con amoniaco (NH_3) y los hidrogeniones en las células. Puesto que la pK′ de estas reacciones es de 9.0, el cociente de amoniaco a amonio a un pH de 7.0 es de 1:100 (fig. 40-3). Sin embargo, el NH_3 es liposoluble y se difunde a través de las membranas celulares por su gradiente de concentración hasta el líquido intersticial y la orina tubular. En la orina, aquél reacciona con el hidrogenión para formar amonio y éste permanece en la orina.

$$NH_4^+ \rightleftarrows NH_3 + H^+$$

$$pH = pK' + \log \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

$$\text{Glutamina} \xrightarrow{\text{Glutaminasa}} \text{Glutamato} + NH_4^+$$

$$\text{Glutamato} \xrightarrow[\text{glutámica}]{\text{Deshidrogenasa}} \text{Cetoglutarato } \alpha + NH_4^+$$

FIGURA 40-3 **Reacciones principales que intervienen en la producción de amoniaco en los riñones.** NH_3, amoniaco; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión.

La reacción principal que produce el amonio en las células es la conversión de glutamina en glutamato. Esta reacción es catalizada por la enzima **glutaminasa,** la cual abunda en las células de los túbulos renales (fig. 40-3). La **deshidrogenasa glutámica** cataliza la conversión de glutamato en cetoglutarato α con la producción de más amonio. El metabolismo subsiguiente del cetoglutarato α utiliza dos hidrogeniones ($2H^+$), con liberación de dos moléculas de bicarbonato ($2HCO_3^-$).

En la acidosis crónica, la cantidad de amonio excretado a un determinado pH de la orina también se incrementa dado que una mayor cantidad de amoniaco entra en la orina tubular. El efecto de esta **adaptación** de la secreción de amoniaco, cuya causa no se ha esclarecido, es una mayor eliminación de hidrogeniones del líquido tubular y, como consecuencia, una secreción de hidrogeniones más intensificada.

El proceso mediante el cual el amoniaco es secretado hacia la orina y luego cambiado a amonio, con la preservación del gradiente de concentración para la difusión de amoniaco, se denomina **difusión no ionizante** (cap. 2). Los salicilatos y otros fármacos que son bases débiles o ácidos débiles son secretados por difusión no iónica. Se difunden hacia el líquido tubular a una velocidad dependiente del pH urinario, de manera que la cantidad de cada fármaco excretado varía según el pH de la orina.

CAMBIOS DEL pH EN LAS NEFRONAS

En el líquido del túbulo proximal ocurre un descenso moderado del pH pero, como ya se mencionó antes, la mayor parte de los hidrogeniones generados tiene escaso efecto sobre el pH luminal a causa de la formación de dióxido de carbono y agua a partir de ácido carbónico. En cambio, el túbulo distal posee menos capacidad para secretar hidrogeniones, pero la secreción en este segmento tiene un efecto más importante sobre el pH urinario.

FACTORES QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

La secreción renal de ácido es alterada por los cambios en la P_{CO_2} intracelular, la concentración de potasio ionizado, la cifra de anhidrasa carbónica y la concentración de hormona corticosuprarrenal. Cuando la P_{CO_2} es elevada (**acidosis respiratoria**), se dispone de mayor cantidad de ácido carbónico intracelular para amortiguar los iones hidroxil y se intensifica la secreción de ácido, pero ocurre lo opuesto cuando desciende la P_{CO_2}. El agotamiento de iones potasio intensifica la secreción de ácido, al parecer porque la pérdida de estos iones origina acidosis intracelular aun cuando el pH plasmático pueda estar elevado. A la inversa, el exceso de iones potasio en las células impide la secreción de ácido. Cuando se inhibe la anhidrasa carbónica, se bloquea la secreción de ácido debido a la reducción de la formación de ácido carbónico. La aldosterona y los otros corticoesteroides que intensifican la reabsorción tubular de sodio ionizado también aumentan la secreción de hidrogeniones y potasio ionizado.

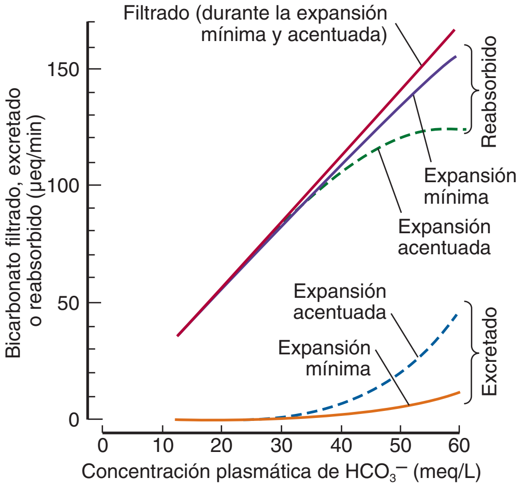


FIGURA 40-4 **Efecto del volumen del líquido extracelular (ECF) sobre la filtración, la reabsorción y la excreción del bicarbonato (HCO_3^-) en ratas.** El patrón de excreción de bicarbonato es similar en el ser humano; su concentración plasmática normalmente es de unos 24 meq/L. (Con autorización de Valtin H: *Renal Function,* 2nd ed. Little, Brown, 1983.)

EXCRECIÓN DE BICARBONATO

Aunque el proceso de reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) en realidad no implique el transporte de este ion hacia las células tubulares, la reabsorción de bicarbonato es proporcional a la cantidad filtrada en un intervalo relativamente amplio. No hay un Tm demostrable, pero la reabsorción de HCO_3^- disminuye por un mecanismo desconocido, cuando se expande el volumen del líquido extracelular (ECF) (fig. 40-4). Cuando está baja la concentración plasmática de bicarbonato, se reabsorbe todo el HCO_3^- filtrado; pero cuando está elevada la concentración plasmática de bicarbonato, es decir, por encima de 26 a 28 meq/L (el umbral renal para el HCO_3^-), éste aparece en la orina, la cual se torna alcalina. Por lo contrario, cuando el bicarbonato plasmático se reduce a menos de unos 26 meq/L, el valor en el cual todo el hidrogenión secretado se está utilizado para reabsorber bicarbonato, se dispone de mayor cantidad de hidrogeniones para combinarse con otros aniones amortiguadores. Por consiguiente, cuanto más desciende la concentración de bicarbonato plasmático, tanto más ácida se vuelve la orina y tanto mayor es su contenido de amonio (recuadro clínico 40-1).

CONSERVACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES

La tradición que envuelve al tema del equilibrio acidobásico hace necesario señalar que el problema central no es “la base amortiguadora” o “el catión fijado” o algo parecido, sino simplemente la

RECUADRO CLÍNICO 40-1

Implicaciones de los cambios del pH urinario

Según sean las tasas de los procesos interrelacionados de secreción de ácido, la producción de amonio (NH_4^+) y la excreción de bicarbonato (HCO_3^-), el pH urinario en el ser humano varía entre 4.5 y 8.0. La excreción de la orina que se encuentra a un pH diferente del de los líquidos corporales tiene importantes implicaciones para el equilibrio electrolítico y acidobásico del organismo. Los ácidos son amortiguados en el plasma y en las células, y la reacción global es $HA + NaH_3 \rightarrow NaA + H_2CO_3$. El ácido carbónico ($H_2CO_3$) forma dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), y el CO_2 es exhalado, en tanto el NaA aparece en el filtrado glomerular. En la medida en que el ion sodio (Na^+) es sustituido por hidrogenión en la orina, se conserva el Na^+ en el organismo. Asimismo, por cada hidrogenión excretado con fosfato o como amonio, hay una ganancia neta de un ion de bicarbonato en la sangre, que restituye el suministro de este anión amortiguador importante. Por lo contrario, cuando se añade base a los líquidos corporales, los iones OH^- son amortiguados, con aumento del bicarbonato plasmático. Cuando la concentración plasmática sobrepasa 28 meq/L, la orina se torna alcalina y el bicarbonato adicional es excretado en la orina. Dado que la velocidad de secreción máxima de los hidrogeniones por los túbulos varía directamente con la P_{CO_2} arterial, la reabsorción de bicarbonato también es afectada por la P_{CO_2}. Esta relación se describió con más detalle en el texto.

CUADRO 40-1 Concentración de hidrogeniones (H^+) y pH de los líquidos corporales.

		Concentración de H^+		
		meq/L	**mol/L**	**pH**
HCl gástrico		150	0.15	0.8
Acidez máxima de la orina		0.03	3×10^{-5}	4.5
Plasma	Acidosis extrema	0.0001	1×10^{-7}	7.0
	Normal	0.00004	4×10^{-8}	7.4
	Alcalosis extrema	0.00002	2×10^{-8}	7.7
Jugo pancreático		0.00001	1×10^{-8}	8.0

HCl, ácido clorhídrico.

preservación de la concentración de los hidrogeniones del líquido extracelular. Los mecanismos reguladores de la composición del líquido extracelular son muy importantes respecto de este ion específico, ya que el aparato celular es muy sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones. Esta última, la cual puede medirse con el uso de microelectrodos, colorantes fluorescentes sensibles al pH y resonancia magnética con fósforo, es diferente del pH extracelular y, al parecer, es controlada por diversos procesos intracelulares; sin embargo, es sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular.

La notación del pH es un medio útil para expresar las concentraciones de hidrogeniones en el organismo, porque éstas son bajas en comparación con las de otros cationes. Por consiguiente, el valor normal de iones sodio en plasma arterial que se ha equilibrado con eritrocitos es de casi 140 meq/L, en tanto la concentración de hidrogeniones es de 0.00004 meq/L (cuadro 40-1). Por tanto, el pH, es decir, el logaritmo negativo de 0.00004, es 7.4. Desde luego, una disminución de una unidad en el pH, por ejemplo, de 7.0 a 6.0, representa un aumento de 10 tantos en la concentración del hidrogenión. Es importante recordar que el pH sanguíneo corresponde al pH del **plasma verdadero** (plasma que ha estado en equilibrio con los eritrocitos) ya que los eritrocitos contienen hemoglobina, la cual cuantitativamente es uno de los amortiguadores sanguíneos más importantes (cap. 36).

EQUILIBRIO DEL HIDROGENIÓN

El pH del plasma arterial normalmente es de 7.40 y el del plasma venoso es levemente más bajo. Técnicamente, se presenta una **acidosis** siempre que el pH arterial sea menor de 7.40, así como una **alcalosis** siempre que se encuentre por encima de 7.40, aunque ocurren variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin la aparición de efectos adversos. Las concentraciones de hidrogeniones en el líquido extracelular compatibles con la vida abarcan un intervalo de alrededor de cinco tantos, desde 0.00002 meq/L (pH 7.70) hasta 0.0001 meq/L (pH de 7.00).

Los aminoácidos son utilizados en el hígado para la gluconeogénesis, dejando el amonio y bicarbonato como productos de sus grupos amino y carboxil (fig. 40-5). El amonio se incorpora en la urea, y los protones formados son amortiguados dentro de la célula por el bicarbonato, de manera que escasas cantidades de amonio y bicarbonato escapan hacia la circulación sanguínea. Sin embargo, el metabolismo de los aminoácidos que contienen sulfuro produce ácido sulfúrico (H_2SO_4), y el metabolismo de los aminoácidos fosforilados, como la fosfoserina, genera ácido fosfórico (H_3PO_4). Estos ácidos potentes ingresan a la circulación y presentan una carga de hidrogeniones importante a los amortiguadores en el líquido extracelular. Dicha carga derivada del metabolismo de los aminoácidos normalmente es de casi 50 meq/L. El dióxido de carbono formado por el metabolismo en los tejidos en gran parte es hidratado a ácido carbónico (cap. 33), y la carga total de hidrogeniones de esta fuente es mayor de 12 500 meq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono es excretado en los pulmones y sólo pequeñas cantidades de hidrogeniones se

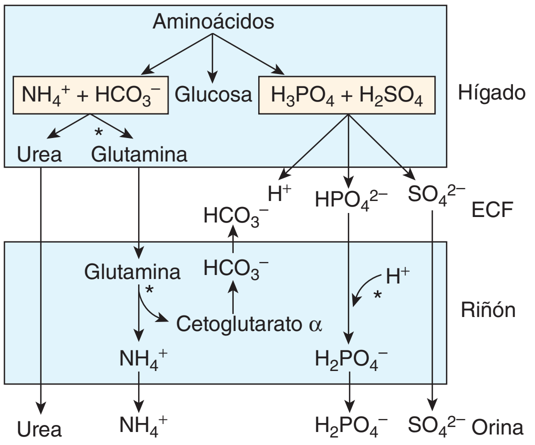


FIGURA 40-5 Participación del hígado y los riñones en el control de las cargas de ácido que produce el metabolismo. Se indican con asterisco los lugares donde ocurre la regulación. ECF, líquido extracelular; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión; HCO_3^-, bicarbonato; H_3PO_4, ácido fosfórico; H_2SO_4, ácido sulfúrico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; SO_4^{2-}, sulfato. (Modificada con autorización de Knepper MA, et al: Ammonium, urea, and systemic pH regulation. Am J Physiol 1987;235:F199.)

conservan para ser eliminadas por los riñones. Las fuentes comunes de cargas adicionales de ácido son el ejercicio vigoroso (ácido láctico), la cetosis diabética (ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β), así como la ingestión de sales acidificantes, como el cloruro de amonio (NH_4Cl) y cloruro de calcio ($CaCl_2$), que en efecto añaden ácido clorhídrico al organismo. La deficiencia de los riñones enfermos para excretar cantidades normales de ácido también es una causa de acidosis. Las frutas constituyen la principal fuente alimentaria de álcalis. Contienen sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles, y los aniones de estas sales son metabolizados a dióxido de carbono, dejando bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) en el cuerpo. El bicarbonato de sodio y otras sales alcalinizantes a veces son ingeridas en grandes cantidades, pero una causa más frecuente de alcalosis es la pérdida de ácido del cuerpo como consecuencia del vómito del jugo gástrico rico en ácido clorhídrico (HCl). Esto, desde luego, equivale a añadir álcali al organismo.

AMORTIGUACIÓN

La amortiguación es de importancia decisiva para mantener la homeostasis del hidrogenión. En el capítulo 1 se define dicha homeostasis y la misma se describe en el capítulo 36 en el contexto del transporte de gases, con énfasis en las funciones para las proteínas, la hemoglobina y el sistema de la anhidrasa carbónica en la sangre. La anhidrasa carbónica también se encuentra en altas concentraciones en las células gástricas secretoras de ácido (cap. 26) y en las células tubulares renales (cap. 38). La anhidrasa carbónica es una proteína con un peso molecular de 30 000, la cual contiene un átomo de cinc en cada molécula; es inhibida por cianuro, ácido y sulfuro. Asimismo, las sulfonamidas inhiben esta enzima y los derivados de la sulfonamida se han utilizado clínicamente como diuréticos en virtud de sus efectos inhibidores sobre la anhidrasa carbónica en el riñón (cap. 38).

La amortiguación *in vivo*, por supuesto, no está limitada a la sangre. En el cuadro 40-2, se enumeran los principales amortiguadores presentes en esta última, así como el líquido intersticial y el líquido intracelular. Los principales amortiguadores hallados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la orina son los sistemas de bicarbonato y de fosfato. En la acidosis metabólica, sólo 15 a 20% de la carga de ácido es amortiguada por el sistema ácido carbónico-bicarbonato (H_2CO_3-HCO_3^-) en el líquido extracelular y la mayor parte restante es amortiguada en las células. En la alcalosis metabólica, alrededor de 30 a 35% de la carga de hidróxido (OH^-) es amortiguada en las células, mientras en la acidosis y la alcalosis respiratorias, casi toda la amortiguación es intracelular.

En las células de animales, los principales reguladores del pH intracelular son los transportadores de bicarbonato. Los caracterizados hasta el momento son el intercambiador de $Cl^-HCO_3^-$ **AE1** (anteriormente banda 3), tres cotransportadores de Na^+-HCO_3^- y un cotransportador de potasio-bicarbonato (K^+-HCO_3^-).

CUADRO 40-2 Principales amortiguadores presentes en los líquidos corporales.

Sangre	H_2CO_3	⇄	$H^+ + HCO_3^-$
	HProt	⇄	$H^+ + Prot^-$
	HHb	⇄	$H^+ + Hb^-$
Líquido intersticial	H_2CO_3	⇄	$H^+ + HCO_3^-$
Líquido intracelular	HProt	⇄	$H^+ + Prot^-$
	$H_2PO_4^-$	⇄	$H^+ + HPO_4^{2-}$

H_2CO_3, ácido carbónico; HCO_3^-, bicarbonato; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; Prot, proteína; H^+, hidrogenión; Hb, hemoglobina.

RESUMEN

Cuando se añade un ácido potente a la sangre, las principales reacciones amortiguadoras son impulsadas a la izquierda. Como consecuencia, descienden las concentraciones sanguíneas de los tres “aniones amortiguadores”: Hb^- (hemoglobina), $Prot^-$ (proteína) y HCO_3^- (bicarbonato). Los aniones del ácido añadido son filtrados hacia los túbulos renales; Asimismo, son acompañados (“cubiertos”) por cationes, sobre todo sodio, en virtud de la preservación de la neutralidad electroquímica. Mediante los procesos descritos antes, los túbulos sustituyen el sodio con hidrogeniones y al hacerlo reabsorben cantidades equimolares de iones sodio y bicarbonato; con ello conservan los cationes, eliminan el ácido y normalizan el aporte de aniones amortiguadores. Cuando se añade dióxido de carbono a la sangre, ocurren reacciones similares, excepto que al formarse ácido carbónico, el bicarbonato plasmático aumenta en vez de descender.

COMPENSACIÓN RENAL DE LA ACIDOSIS Y LA ALCALOSIS RESPIRATORIAS

Según se mencionó en el capítulo 36, una elevación de la P_{CO_2} arterial debida a una disminución de la ventilación produce **acidosis respiratoria** y, a la inversa, una disminución de la P_{CO_2} genera **alcalosis respiratoria.** Los cambios iniciales, mostrados en la figura 40-6, ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; es decir, corresponden a los de la acidosis o la alcalosis respiratoria **descompensada.** En cualquiera de las dos situaciones, los cambios surgen en los riñones, los cuales luego tienden a **compensar** la acidosis o la alcalosis, al ajustar el pH hacia lo normal.

La reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales depende no sólo de la carga filtrada de esta sustancia, que es el producto de la tasa de filtración glomerular (GFR) por la concentración plasmática de bicarbonato, sino también de la velocidad de secreción de hidrogeniones por las células de los túbulos renales, ya que el bicarbonato es reabsorbido en intercambio por hidrogeniones. La tasa de secreción de estos últimos (y, por tanto, la rapidez de la reabsorción de bicarbonato) es proporcional a la P_{CO_2} arterial, probablemente porque cuanto más dióxido de carbono esté disponible para formar ácido carbónico en las células, tanto más hidrogeniones puede secretarse. Asimismo cuando la P_{CO_2} se halla elevada, el interior de la mayoría de las células se vuelve más ácido. Por tanto, en la acidosis respiratoria, la secreción de hidrogeniones en los túbulos renales está aumentada, retirando hidrogeniones del cuerpo; y aun cuando se eleve el bicarbonato plasmático, aumenta la reabsorción de bicarbonato, lo cual incrementa más el primero. Esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra gráficamente en la figura 40-6 por el cambio de la acidosis respiratoria aguda a la crónica. Aumenta la excreción de cloruros y desciende el cloro plasmático a medida que se incrementa el bicarbonato del plasma. Por lo contrario, en la alcalosis respiratoria, la P_{CO_2} baja dificulta la secreción renal de hidrogeniones, la reabsorción de bicarbonato se deprime y éste es excretado, reduciendo más el bicarbonato plasmático ya bajo y disminuyendo el pH hacia lo normal.

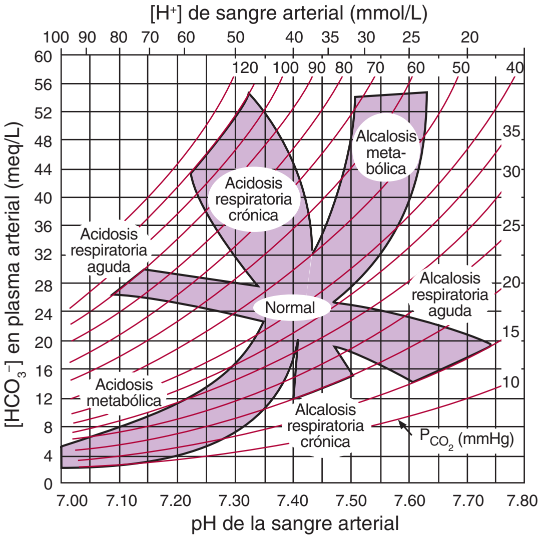


FIGURA 40-6 **Nomograma acidobásico que muestra los cambios en el dióxido de carbono (CO_2) (líneas curvas), el bicarbonato (HCO_3^-) plasmático y el pH de la sangre arterial en la acidosis respiratoria y metabólica.** Obsérvense los cambios en el bicarbonato y el pH a medida que se compensan la acidosis y la alcalosis respiratorias agudas, produciendo sus contrapartes crónicas. (Con autorización de Cogan MG, Rector FC Jr: Acid–base disorders. En: *The Kidney*, 4th ed. Brenner BM, Rector FC Jr [editors]. Saunders, 1991.)

ACIDOSIS METABÓLICA

Cuando se añaden a la sangre ácidos más potentes que HHb (hidrogeniones y hemoglobina) y los otros ácidos amortiguadores, se produce **acidosis metabólica**; además, cuando la concentración de hidrogeniones libre desciende como resultado de añadir álcalis o eliminar ácido, sobreviene una **alcalosis metabólica**. Siguiendo el ejemplo del capítulo 36, si se añade ácido sulfúrico, se amortigua el hidrogenión y descienden las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, proteína y bicarbonato. El ácido carbónico que se forma es convertido en agua y dióxido de carbono y este último rápidamente es excretado a través de los pulmones. Esta situación ocurre en la acidosis metabólica **no compensada**. De hecho, el incremento del hidrogenión plasmático estimula la respiración, de manera que la P_{CO_2}, en vez de aumentar o mantenerse constante, se reduce. Esta **compensación respiratoria** eleva aún más el pH. Los mecanismos compensadores **renales** normalizan luego la excreción del hidrogenión adicional y los sistemas amortiguadores.

COMPENSACIÓN RENAL

Los aniones que reemplazan bicarbonato en el plasma en la acidosis metabólica son filtrados, cada uno con un catión (principalmente sodio), manteniendo así la neutralidad eléctrica. Las células tubulares renales secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular en intercambio por iones sodio; así, por cada hidrogenión secretado, se añaden a la sangre un ion sodio y un bicarbonato. El pH urinario limitante de 4.5 se alcanzaría rápidamente y la cantidad total de hidrogeniones secretada sería pequeña si no existiesen amortiguadores en la orina para “ajustar” el hidrogenión. Sin embargo, el hidrogenión secretado reacciona con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua (reabsorción de bicarbonato); con fosfato dibásico para constituir fosfato monobásico; y con amoniaco para formar amonio. De esta manera, se pueden secretar grandes cantidades de hidrogeniones, lo cual hace posible de manera correspondiente el retorno de grandes cantidades de bicarbonato (en el caso de la reabsorción de bicarbonato) o la adición a las reservas corporales agotadas y gran cantidad de cationes para que se reabsorban. Sólo cuando la carga de ácido es muy grande, se pierden los cationes con los aniones y se produce diuresis y agotamiento de las reservas de cationes del organismo. En la acidosis crónica, aumenta la síntesis hepática de glutamina, con la utilización de parte del amonio que suele convertirse en urea (fig. 40-5); asimismo, la glutamina proporciona a los riñones una fuente adicional de amonio. La secreción de amoniaco aumenta durante un periodo de días (adaptación de la secreción de amoniaco), lo cual mejora más la compensación renal de la acidosis. Además, el metabolismo de la glutamina en los riñones produce cetoglutarato α y éste, a su vez, es descarboxilado, generando bicarbonato, el cual entra en la circulación sanguínea y ayuda a amortiguar la carga de ácido (fig. 40-5).

La reacción global en la sangre cuando se añade un ácido potente como el ácido sulfúrico es la siguiente:

$$2NaHCO_3 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + 2H_2CO_3$$

Por cada mol de hidrogenión que se añade, se pierde 1 mol de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). El riñón en efecto revierte la reacción:

$$Na_2SO_4 + 2H_2CO_3 \rightarrow 2NaHCO_3 + 2H^+ + SO_4^{2-}$$

y son excretados el hidrogenión (H^+) y el sulfato (SO_4^{2-}). Desde luego, el ácido sulfúrico (H_2SO_4) no es excretado como tal y el hidrogenión (H^+) que aparece en la orina corresponde a acidez titulable y amonio (NH_4^+).

En la acidosis metabólica, la compensación respiratoria tiende a inhibir la respuesta renal en el sentido de que un descenso provocado en la P_{CO_2} dificulta la secreción de ácido, pero también disminuye la carga filtrada del bicarbonato y de esta manera su efecto inhibidor neto no es considerable.

ALCALOSIS METABÓLICA

En ésta, aumentan las concentraciones plasmáticas de bicarbonato así como el pH (fig. 40-7). La compensación respiratoria es una disminución de la respiración originada por la declinación de la concentración de hidrogeniones y esto incrementa la P_{CO_2}. Tal situación vuelve a normalizar el pH a la vez que eleva todavía más la cifra plasmática de bicarbonato. La magnitud de esta compensación es limitada por los mecanismos de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico, los cuales estimulan el centro respiratorio si ocurre algún descenso perceptible en la P_{O_2} arterial. En la alcalosis metabólica, se consume más secreción renal de hidrogeniones para reabsorber la mayor carga filtrada de bicarbonato; y si la concentración de éste en plasma supera los 26 a 28 meq/L, entonces el mismo aparece en la orina. La elevación de la P_{CO_2} inhibe la compensación renal al facilitar la secreción de ácido, pero su efecto es relativamente leve.

NOMOGRAMA DE LA CURVA DE SIGGAARD-ANDERSEN

El uso del nomograma de la curva de Siggaard-Andersen (fig. 40-7) para tratar las características acidobásicas de la sangre

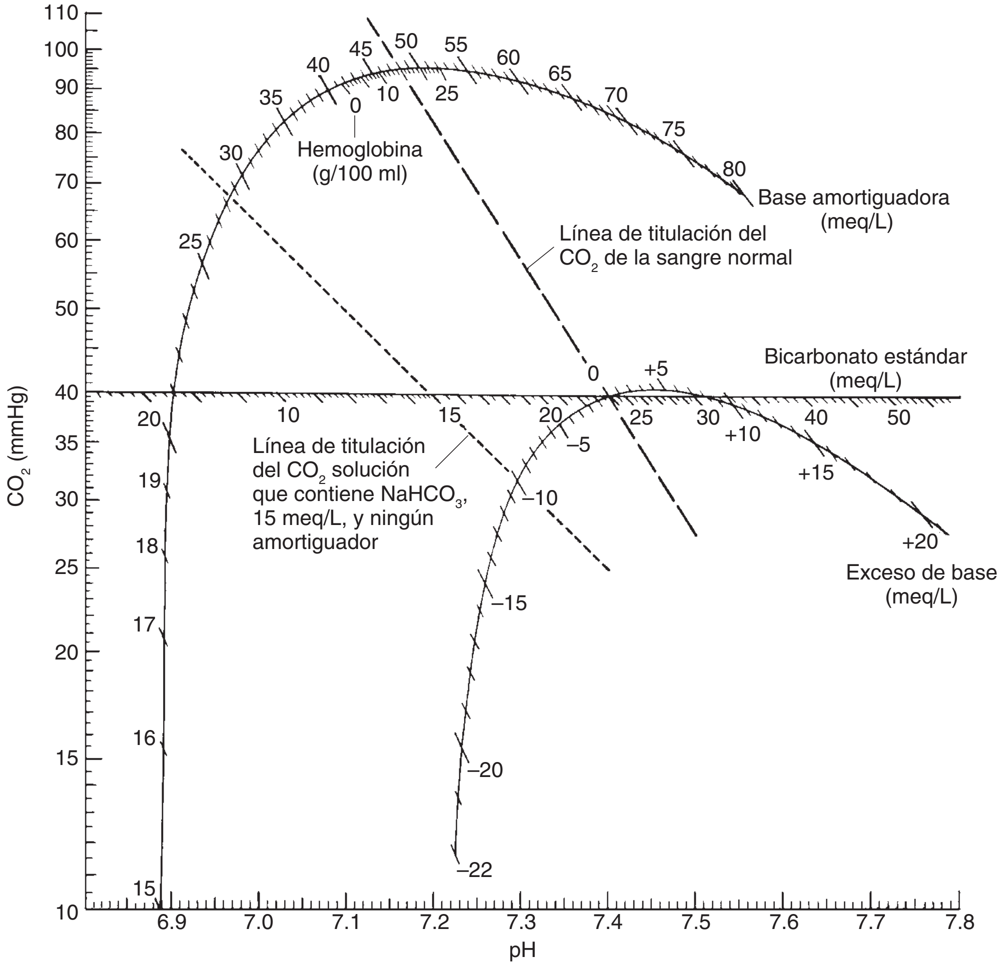


FIGURA 40-7 Nomograma de la curva de Siggaard-Andersen. CO$_2$, dióxido de carbono; NaHCO$_3$, bicarbonato de sodio. (Cortesía de O Siggaard-Andersen and Radiometer, Copenhague, Dinamarca.)

arterial es útil en situaciones clínicas. Este nomograma tiene la Pco$_2$ representada en una escala logarítmica en el eje vertical y el pH en el eje horizontal. Por consiguiente, cualquier punto a la izquierda de una línea vertical trazada a través del pH de 7.40 indica una acidosis, en tanto cualquier punto a la derecha señala una alcalosis. La posición del punto por arriba o por debajo de la línea horizontal a través de una Pco$_2$ de 40 mmHg define el grado efectivo de hipoventilación o hiperventilación.

Si una solución cuyo contenido consta de bicarbonato de sodio (NaHCO$_3$) y ningún amortiguador se equilibrase con mezclas de gas que contienen diversas cantidades de dióxido de carbono, los valores de pH y Pco$_2$ en equilibrio descenderían sobre la línea de rayas del lado izquierdo de la figura 40-7 o en una línea paralela a la misma. Si hubiese amortiguadores, el declive de la línea sería mayor; y cuanto mayor fuese la capacidad de amortiguación de la solución, tanto más escarpada sería la línea. Para la sangre normal que contiene 15 g de hemoglobina por 100 ml, la **línea de titulación** del dióxido de carbono pasa a través de la marca de los 15 g/100 ml en la escala de la hemoglobina (en el lado inferior de la escala curvada superior) y del punto donde se intersectan las líneas de la Pco$_2$ = 40 mmHg y pH = 7.40, según se muestra en la figura 40-7. Cuando el contenido de hemoglobina de la sangre es bajo, hay una pérdida importante de la capacidad de amortiguación y disminuye el declive de la línea de titulación del dióxido de carbono. Sin embargo, la sangre contiene desde luego amortiguadores además de la hemoglobina, de manera que incluso la línea trazada desde el punto cero en la escala de la hemoglobina a través de la intersección de Pco$_2$-pH normal, es más escarpada que la curva para una solución que no contenga amortiguadores.

Para aplicación clínica, se retira en condiciones anaeróbicas la sangre arterial o la sangre capilar arterializada y se mide su pH. También se evalúan los pH de la misma sangre después del equilibrio con cada una de las dos mezclas de gases que contienen diferentes cantidades conocidas de dióxido de carbono. Los valores de pH en los niveles de Pco$_2$ conocidos son trazados y conectados para obtener la línea de titulación del dióxido de carbono para la muestra de sangre. El pH de dicha muestra antes del equilibrio se traza sobre esa línea y se lee la Pco$_2$ de la muestra en la escala vertical. El contenido de **bicarbonato estándar de la muestra** está indicado por el punto en el cual la línea de titulación del dióxido de carbono se intersecciona con la escala de bicarbonato en la línea de la Pco$_2$ = 40 mmHg. El bicarbonato estándar no es la concentración de bicarbonato efectiva de la muestra, sino más bien, lo que sería la concentración de bicarbonato después de eliminar cualquier componente respiratorio. Ésta es una medida de la reserva de álcalis de la sangre, excepto que se mide al determinar el pH más que el contenido de dióxido de carbono total de la muestra después del equilibrio. Al igual que la reserva de álcalis, constituye un índice del grado de acidosis metabólica o alcalosis presente.

Se proporcionan graduaciones adicionales en la escala de la curva superior del nomograma (fig. 40-7) para medir el contenido de la **base amortiguadora**; el punto donde la línea de calibración del dióxido de carbono de la muestra de sangre arterial intersecciona esta escala, muestra los miliequivalentes por litro de la base amortiguadora en la muestra. Dicha base es igual al número total de aniones amortiguadores (principalmente proteínas, bicarbonato y hemoglobina) que pueden aceptar los iones hidrógeno en la sangre. El valor normal en un individuo con 15 g de hemoglobina por decilitro de sangre es de 48 meq/L.

El punto en el cual la línea de calibración del dióxido de carbono intersecciona la escala curvada inferior en el nomograma indica el **exceso de base**. Este valor, que es positivo en la alcalosis y negativo en la acidosis, es la cantidad de ácido o base que restablecería 1 L de sangre a la composición acidobásica normal a una P_{CO_2} de 40 mmHg. Cabe observar que una deficiencia de base no se puede corregir por completo simplemente con el cálculo de la diferencia entre el bicarbonato estándar normal (24 meq/L) y el bicarbonato estándar efectivo, así como con el suministro de esta cantidad de bicarbonato de sodio por litro de sangre; parte del bicarbonato añadido es convertida en dióxido de carbono y agua, y se pierde el dióxido de carbono en los pulmones. La cantidad efectiva que debe añadirse es aproximadamente de 1.2 tantos el déficit de bicarbonato estándar, pero la escala curvada inferior en el nomograma, la cual se ha ideado empíricamente al analizar muchas muestras de sangre, es más precisa.

En el tratamiento de los trastornos acidobásicos, desde luego, se debe considerar no sólo la sangre sino también todos los compartimentos del líquido corporal. Los otros compartimentos de líquido tienen concentraciones muy diferentes de amortiguadores. Se ha determinado empíricamente que la administración de una cantidad de ácido (en la alcalosis) o de base (en la acidosis) equivalente a 50% del peso corporal en kilogramos, multiplicado por el exceso de base en la sangre por litro, corregirá el trastorno acidobásico en todo el organismo. Sin embargo, por lo menos cuando la anomalía es grave, no es prudente llevar a cabo tal corrección considerable en un solo paso. Más bien, ha de proporcionarse casi la mitad de la cantidad indicada y definir de nuevo los valores acidobásicos de la sangre arterial. De esta manera, puede entonces calcularse y proporcionarse la cantidad necesaria para la corrección final. También conviene hacer notar que, por lo menos en la acidosis láctica, el bicarbonato de sodio disminuye el gasto cardiaco y la presión arterial, de modo que debería utilizarse con precaución.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células de los túbulos proximales y distales secretan iones de hidrógeno. La acidificación también ocurre en los túbulos colectores. La reacción que interviene principalmente en la secreción de hidrogeniones en los túbulos proximales es el intercambio de iones sodio e hidrogeniones (Na^+-H^+). El sodio se absorbe de la luz del túbulo y el hidrogenión se excreta.
- El gradiente de hidrogeniones máximo en contra del cual los mecanismos de transporte pueden secretar en el ser humano, corresponde a un pH urinario de casi 4.5. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión, lo cual permite mayor secreción de ácido. Éstas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua con fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para constituir fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$) y con amoniaco para formar amonio.
- La anhidrasa carbónica cataliza la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) y los fármacos que inhiben a la anhidrasa carbónica deprimen la secreción de ácido por los túbulos proximales.
- La secreción renal de ácido es alterada por cambios en la P_{CO_2} intracelular, la concentración de iones potasio, la concentración de anhidrasa carbónica y la cifra de hormona adrenocorticotrópica.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas elija una sola respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. ¿Cuál de los siguientes es el principal amortiguador presente en el líquido intersticial?
   A) hemoglobina
   B) otras proteínas
   C) ácido carbónico
   D) ácido fosfórico (H_2PO_4)
   E) compuestos que contienen histidina

2. El aumento de la ventilación alveolar incrementa el pH sanguíneo dado que
   A) activa los mecanismos neurales que eliminan el ácido de la sangre
   B) hace que la hemoglobina sea un ácido más potente
   C) aumenta la P_{O_2} de la sangre
   D) disminuye la P_{CO_2} en los alvéolos
   E) el mayor trabajo muscular de la respiración acentuada genera más dióxido de carbono

3. En la alcalosis metabólica no concentrada
   A) el pH del plasma, la concentración plasmática de bicarbonato y la P_{CO_2} arterial tienen valores bajos
   B) el pH plasmático está elevado y la concentración plasmática de ácido carbónico y la P_{CO_2} arterial están bajas
   C) el pH plasmático y la concentración plasmática de bicarbonato están bajos y la P_{CO_2} arterial se encuentra normal
   D) el pH del plasma y la concentración plasmática de bicarbonato están aumentados y la P_{CO_2} arterial se halla normal
   E) el pH plasmático es bajo, la concentración plasmática de bicarbonato está elevada y la P_{CO_2} arterial es normal

4. En un paciente con un pH plasmático de 7.10, el cociente $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ (bicarbonato/ácido carbónico) en el plasma es de
   A) 20
   B) 10
   C) 2
   D) 1
   E) 0.1

RECURSOS DEL CAPÍTULO

Adrogué HJ, Madius NE: Management of life-threatening acid–base disorders. N Engl J Med 1998;338:26.

Brenner BM, Rector FC Jr. (editors): *The Kidney*, 6th ed. 2 vols. Saunders, 1999.

Davenport HW: *The ABC of Acid–Base Chemistry*, 6th ed. University of Chicago Press, 1974.

Halperin ML: *Fluid, Electrolyte, and Acid–Base Physiology*, 3rd ed. Saunders, 1998.

Lemann J Jr., Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F811. Review.

Vize PD, Wolff AS, Bard JBL (editors): *The Kidney: From Normal Development to Congenital Disease*. Academic Press, 2003.

Respuestas a las preguntas de opción múltiple

Capítulo 1

1.B **2.**C **3.**B **4.**C **5.**C **6.**D **7.**E **8.**E.

Capítulo 2

1.A **2.**D **3.**D **4.**B **5.**C **6.**C **7.**B.

Capítulo 3

1.C **2.**E **3.**B **4.**C.

Capítulo 4

1.B **2.**D **3.**B **4.**C **5.**C.

Capítulo 5

1.B **2.**D **3.**B **4.**C **5.**C.

Capítulo 6

1.E **2.**C **3.**E **4.**B.

Capítulo 7

1.C **2.**D **3.**C **4.**B **5.**A.

Capítulo 8

1.C **2.**D **3.**A **4.**E **5.**C.

Capítulo 9

1.C **2.**E **3.**C **4.**E.

Capítulo 10

1.C **2.**C **3.**A **4.**D.

Capítulo 11

1.D **2.**B **3.**E **4.**D.

Capítulo 12

1.D **2.**D **3.**B **4.**E **5.**D **6.**B **7.**D **8.**D.

Capítulo 13

1.E **2.**B **3.**C **4.**E **5.**D **6.**D **7.**E **8.**A.

Capítulo 14

1.D **2.**C **3.**D **4.**D **5.**D **6.**C **7.**D **8.**A.

Capítulo 15

1.C **2.**D **3.**C **4.**D **5.**A **6.**C

Capítulo 16

1.C **2.**E **3.**E **4.**E **5.**B **6.**A.

Capítulo 17

1.A **2.**B **3.**D **4.**D

Capítulo 18

1.B **2.**E **3.**B **4.**A **5.**A **6.**B **7.**D **8.**D.

Capítulo 19

1.A **2.**E **3.**C **4.**D **5.**B **6.**D **7.**D.

Capítulo 20

1.C **2.**D **3.**A **4.**C **5.**B **6.**D **7.**A **8.**C **9.**E.

Capítulo 21

1.E **2.**D **3.**D **4.**C **5.**E **6.**D **7.**C.

Capítulo 22

1.D **2.**B **3.**E **4.**D **5.**C **6.**D **7.**D **8.**A **9.**A.

Capítulo 23

1.C **2.**E **3.**D **4.**A **5.**C **6.**D **7.**E

Capítulo 24

1.E **2.**E **3.**A **4.**C **5.**B.

Capítulo 25

1.C **2.**E **3.**D **4.**A **5.**E **6.**C **7.**A.

Capítulo 26

1.C **2.**E **3.**B **4.**C **5.**D.

Capítulo 27

1.E **2.**D **3.**E **4.**A **5.**C

Capítulo 28

1.C **2.**D **3.**E **4.**A **5.**B.

Capítulo 29

1.E **2.**E **3.**C **4.**E.

Capítulo 30

1.B **2.**A **3.**A **4.**D **5.**D.

Capítulo 31

1.A **2.**C **3.**C **4.**C **5.**E **6.**D.

Capítulo 32

1.C **2.**B **3.**D **4.**B **5.**E **6.**A **7.**A **8.**E.

Capítulo 33

1.B **2.**A **3.**E.

Capítulo 34

1.D **2.**A **3.**E **4.**E **5.**E **6.**D.

Capítulo 35

1.D **2.**C **3.**A **4.**E **5.**B **6.**D **7.**A

Capítulo 36

1.E **2.**B **3.**D **4.**D **5.**C

Capítulo 37

1.D **2.**B **3.**B **4.**D **5.**E **6.**E **7.**B **8.**C.

Capítulo 38

1.A **2.**A **3.**A **4.**A **5.**E **6.**C **7.**D.

Capítulo 39

1.E **2.**C **3.**D **4.**E **5.**D **6.**C **7.**D

Capítulo 40

1.C **2.**D **3.**D **4.**B.

Índice alfabético

A
ABO, sistema de tipo sanguíneo, 527–528
Absorción, 451, 453–454
Abstinencia, 179
Acalculia, 298
Acción, potenciales de, 83, 86–87, 106, 211
    aferentes, fibras nerviosas, 207–208
Accumbens, núcleo, 179
Acetilcolina, 134–135, 178–179, 237, 265–266
  receptores, 135–136
Acetilcolinesterasa, 135
  inhibidores, 126
Acidificación de orina, 679–687
Acidobásico, equilibrio, 2–3, 613–614
Ácidos grasos, 23–29
Acidosis, 324, 615–616, 682
Acinesia, 252
Ácinos, 302
Aclaramiento, 643
Aclimatación, 618
Acomodación, 188–189
Acoplamiento
  índice, 47
  reacción, 304
Acortamiento, calor, 104
Acromatopsia, 196
Acromegalia, 382
Acrosina, 423
Acrosoma, 404
Acrosómica, reacción, 423
Actina, 36
Activación
  calor de, 104
  nivel de, 86
Activado, aminoácido, 17
Activina, receptores, 409
Activinas, 409
Activo, transporte, 46
Acuaporina 1, 652–653
Acuaporinas, 45, 652, 666
Adaptación, 85, 153, 681
  inmunidad, 67
Addison
  crisis, 360
  enfermedad, 360
Adenilil ciclasa, 56–57
Adenoides, 605
Adenosina, trifosfato de, 8
Adhesión focal, 38
Adicción, 177, 179
Adipocinas, 334
Adolescencia, 398
Adquirida
  inmunidad, 67, 70
  tolerancia, 177
Adrenalina, 138, 337
  efectos, 340–342
Adrenarquia, 398
Adrenérgicas, neuronas, 138
Adrenocorticotrópica, hormona, 279, 377
    dependencia, 350
    efecto, 352
    función, 351–352
    independencia, 350
    metabolismo, 352
    química, 352
    secreción, 349
Adrenogenital, síndrome, 346, 359
Aérea, embolia, 550
Aeróbica, glucólisis, 103
Aerofagia, 473
Afasias, 297
  fluidas, 297
  no fluidas, 297
Aferentes, conexiones hipotalámicas, 273–274
Afibrinogenemia, 531
Ageusia, 226
Aglutininas, 527
Aglutinógenos, 527, 530
Agnosia auditiva, 155
Agranular, 40
Agua, 2–3
  consumo, factores que regulan, 277
  diuresis, 658
  excreción, 658–659
  intoxicación, 658–659
  metabolismo, 389
Agudo, dolor, 168
Ahogamiento, 634
Aire, conducción, 210
Albinos, 380
Albúmina, 305, 530
Albuminuria, 646
Alcalosis, 615–616, 682
Aldosterona, 343, 347–348
  angiotensina II, 356–358
  efecto de la ACTH, 356
  electrólitos, 358–359
  estímulos, 356
  regulación, 356–359
  secreción, 356–359
    angiotensina II, 356–358
    efecto de la ACTH, 356
    electrólitos, 358–359
    estímulos, 356
    renina, 356–358
  sintasa, 345
Alerta, respuesta, 233
Alodinia, 168, 169
Alta densidad, lipoproteínas de, 27
Alveolar
  aire, 600–601
    muestreo, 600–601
  tensión superficial, 596–597
  ventilación, 599
Alveolocapilar, membrana, 601–602
Alzheimer, enfermedad, 294–295
Amacrinas, células, 182
Amarilla, médula, 522
Ambiental, estrógeno, 418
Ambliopía por anopsia, 188
Amenorrea, 422
Amígdalas, 221, 605
Amiloide, proteína precursora, 294
Amiloides, péptidos, 294
Amilorida, conductos de sodio inhibidos por, 47
Aminoácido activado, 17
Aminoácidos, 10, 15–19, 130
  funciones metabólicas, 19
  reserva, 16
Aminobutírico γ, ácido (GABA), 141
    neuronas, 238
    receptores, 141–142
    transaminasa, 141
Aminoglucósidos, antibióticos, 126
Amiotrófica, esclerosis lateral, 64, 244
Amoniaco
  metabolismo, excreción, 484–485
  secreción, 680–681
Amortiguación, 4, 615–616
Amortiguador, 4
Amortiguadora, capacidad, 4
AMPA, receptores, 141
Anabolismo, 459
Anaeróbica, glucólisis, 103
Anatómico, espacio muerto, 599–600
Andrógeno, resistencia completa, síndrome, 398
Andrógeno(s), 348, 392
  dependiente de, 427
  proteína fijadora de, 404
  resistencia, 397
  tumores secretores, 410
Andropausia, 400
Androstenediona, 343
Anémica, hipoxia, 617, 621
Anestesia, 143
Aneuploidía, 13
Anfetamina, 140
Anfipático, 32, 439
Angina de pecho, 170
Angiogénesis, 539
Angiotensina, enzima convertidora de, 566, 670–671
Angiotensina I, 670
Angiotensina II, 337, 670–672
  receptores, 672–673
Angiotensina III, 671
Angiotensinas, 672
Angiotensinógeno, 670
Ángulo
  abierto, glaucoma, 182
  cerrado, glaucoma, 182
Aniones, intercambiador 1, 612
Anómica, afasia, 297, 298
Anosmia, 222, 282
Anovulatorios, ciclos, 413–414, 422
Anoxia, 616
Anterógrado, transporte, 82
Antiarrítmicos, 501
Anticoagulantes, 535
  mecanismos, 533–535
Anticoncepción, 422
Antidiurética, hormona, 279, 666
Antidrómica, conducción, 88
Antígeno
  células presentadoras, 71
  herencia, 529

Antígeno (*cont.*)
  presentación, 71–72
  reconocimiento, 71
Antipuertos, 46
Antitrombina III, 533
Antral, sístole, 473
Antro, formación, 411
Anuria, 660
Aórtico, cayado, 558
  nervio depresor, 559
Aórticos, cuerpos, 562
Apagado, célula del centro, 192
Apnea obstructiva durante el sueño, 237
Apneusia, 627
Apoplejía, 135
Apoptosis, 34, 42–43
Aprendizaje, 289–295
  asociativo, 290
  no asociativo, 290
Aracnoideas
  trabéculas, 572
  vellosidades, 571
Araquidonato, 28
Araquidónico, ácido, 28
Área postrema, 475, 573, 666
Arginina vasopresina, 277
Argyll Robertson, pupila de, 189
Aromatasa, 404, 416, 427
Arqueado, fascículo, 297
Arreflexia, 244
Arrestinas, 132, 178
Arritmias cardiacas. *Véase* Cardiacas, arritmias
Arterial
  circulación, 543–548
  concentración plasmática, 645
  presión, 544
  pulso, 510–512
Arterias, 536–537
Arteriola aferente, 640, 642
Arteriolar, circulación, 543–548
Arteriolas, 536–537
Arterioluminales, vasos, 578
Arteriosinusoidal, vaso, 578
Arteriovenosas, anastomosis, 538
Asa γ, 247
Asfixia, 634
Aspartato aminotransferasa plasmática, 18
Aspiración, neumonía por, 594
Asta dorsal, 173
Asterixis, 252
Astigmatismo, 188
Astrocítica, proliferación, 90
Astrocitos, 80, 135
  fibrosos, 80
Ataxia, 257
Ateroesclerosis, 28
Atetosis, 252
ATPasa, 35
Atrésicos, folículos, 412
Audición, 203–218
  áreas corticales, 212–213
  audición, 212–213
  audiometría, 213
  bulbo raquídeo, 211–212
  células vellosas, 211
  cóclea, 205
  conducción
    aérea, 210
    ósea, 210
  conductos semicirculares, 206
  desplazamiento de ondas, 210–211
  estructura, 206–207
  fibras nerviosas aferentes, 207–208
  localización del sonido, 213
  oído
    externo, 203–205
    interno, 205
    medio, 203–205
  ondas sonoras, 208–209
  órgano de Corti, 205–206
  orientación espacial, 216
  potenciales de acción en fibras del nervio auditivo, 211
  reflejo timpánico, 210
  respuestas a la aceleración
    lineal, 215–216
    rotatoria, 214–215
  respuestas eléctricas, 207
  sáculo, 206
  sistema vestibular, 213–216
  sordera, 213
  transmisión del sonido, 209–210
  utrículo, 206
  vía central, 211, 214
Audiometría, 213
Auditiva
  corteza, 211
  división, 206
Auditivas
  fibras nerviosas, 211
  respuestas de neuronas en el bulbo raquídeo, 211–212
Auditivo externo, meato, 203
Auditivos, huesecillos, 203
Auras, 233
Auricular
  cambios de presión, 512
  fibrilación, 499
  flúter, 498
  péptido natriurético, 674
  receptores del estiramiento, 561
  sístole, 489, 508
Auriculares, arritmias, 499
Auriculoventricular
  bloqueo nodal, 497
  conducción acelerada, 501
  nodo, 489
  retraso nodal, 492
Auscultatorio, método, 545–547
Ausencia, crisis de, 233
Autocrina, comunicación, 50
Autógena, inhibición, 162
Autoinmunitarias, enfermedades, 75
Autóloga, transfusión, 529
Automatismo, aumentado, 498
Autonómica, función, 275–276
Autonómicas
  neuronas preganglionares, 269
    señal descendente, 269
  señales, 262–265
  uniones, transmisión química, 265–266
    acetilcolina, 265–266
    ganglios simpáticos, transmisión en, 266
    noradrenalina, 265–266
Autonómico, sistema nervioso, 261–272
  acetilcolina, 265–266
  autonómica, señal, 262–265
  autonómicas
    preganglionares, señal descendente a las neuronas, 269
    transmisión química en uniones, 265–266
  características, 262–263
  división parasimpática, 265
  ganglios simpáticos, transmisión en, 266
  noradrenalina, 265–266
  respuestas de órganos efectores a impulsos nerviosos autonómicos, 266–269
  señal colinérgica parasimpática, 268–269
  simpática
    división, 263–265
    señal noradrenérgica, 268–269
  sistema nervioso entérico, 269–271
Autonómicos, efecto de nervios, 327–328
Autorreceptores, 130
Autorregulación, 563
  flujo sanguíneo renal, 644–645
Autosomas, 392
Axiales, músculos, control, 242
Axis, 495
Axoaxónicas, sinapsis, 122
Axón, 80
Axonema, 37
Axonémica, dineína, 37
Axónica
  gemación, 90
  velocidad de conducción, 88
Axónico
  montecillo, 80
  reflejo, 581
  transporte, 82–83
    lento, 82
    rápido, 82
Axoplásmico, flujo, 82

B
B, células, 72–73
    agotamiento, 328
    cambios a largo plazo, 328
Babinski, signo, 244
Baja densidad, lipoproteínas de, 27
Baja presión, sistema, 543
Bajo peso molecular, cininógeno, 566
Balismo, 252
Balsas, 44
Barorreceptores, 558–561
  actividad nerviosa, 560
  estimulación, efectos respiratorios, 633
  reajuste, 560
Barquina, 254
Barr, cuerpo, 392
Bartina, 214
Basal
  cuerpo, 37
  lámina, 34
  membrana, 34
  tasa metabólica, 462
Basales
  ganglios, 250–254
    anatómicas, consideraciones, 250–251
    enfermedad de Parkinson, 253–254
    enfermedades, 252–253
    función, 251–252
  núcleos, 249
Básico, ritmo eléctrico, 470
Basilares, arterias, 412
Basófilos, 63–64, 523
Bastones, 182
Bazo, 523
Becker, distrofia muscular, 98
Bel, unidades, 209
Bell–Magendie, Ley de, 157
Bernoulli, principio de, 545
Bezold–Jarisch, reflejo de, 632
Bicarbonato
  estándar, 685
  excreción, 679–687
Bifascicular, bloqueo, 497
Bifásicos, potenciales de acción, 88
Biliar
  secreción, 436
  sistema, 485–486
    biliar, secreción, 486
    bilis, formación, 485

- colecistectomía, 486
- vesícula biliar, 485–486

- Biliares
  - ácidos, 438
  - pigmentos, 438, 483
- Bilirrubina, 527
  - metabolismo, excreción, 483
- Bilis, 438–440, 482–484
- Biliverdina, 526
- Binocular, visión, 197–198
- Biológica, vida media, 666
- Biológicas, oxidaciones, 8–10
- Biorretroalimentación, 292
- Biosíntesis, 138–139, 277–278, 317–318
- Bipolar, 232
  - registro, 492
- Bipolares
  - células, 182
  - derivaciones, 492
    - de extremidades, 494–495
- BK, conductos, 536
- Blanca, reacción, 580
- Blastocisto, 423
- Bloqueo α, 233
- Boca, 471
- Bohr
  - ecuación, 600
  - efecto, 611
- Bomba, calorímetro, 460
- Bombesina, 448
- Borborigmos, 473
- Borde “en cepillo”, 640
- Bostezo, 633
- Botones, 80
- Botulínica, toxina, 119
- Bowman, cápsula, 640
- BPN1, 140
- Bradicardia, 497
- Bradicinesia, 252
- Bradicinina, 566
- Broca, área de, 297
- Brodmann, área de, 174, 243
- Bronquial
  - circulación, 590
  - tono, 594
- Bronquios, 590
- Bulbar
  - control del sistema cardiovascular, 556–558
  - haz reticuloespinal, 246
- Bulbares, quimiorreceptores, 629
- Bulbo
  - olfatorio accesorio, 223
  - raquídeo, 394
- Bursa, equivalentes, 70

C

- C, onda, 512, 549
- C, tipo, péptido natriurético, 675
- C1, conductos, 651
- Cabeza, lesiones, 572
- Cadena lateral, enzima para división, 344
- Cadenas pesadas, 73
- Caderinas, 38
- Cainato, receptores, 141
- Cajal, células intersticiales de, 470
- Calbindina, 52
- Calbindina D, 365
- Calcio, 364–365, 458
  - cálculos, 250
  - conductos, operados por reserva, 52
  - conductos de potasio activados por, 536
  - destellos, 53, 491
  - metabolismo, 364–365
    - efectos de hormonas, 371
  - proteínas fijadoras, 52–53
  - rigor, 504
- Calcitonina, 363, 370–371
  - acciones, 370
  - estructura, 370
  - origen, 370
  - péptido relacionado con el gen de, 145, 370
  - secreción, 370
- Calicreínas, 566
  - plasmática, 566
- Calidina, 566
- Calmodulina, 52
  - cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de, 110
- Calor
  - pérdida, 284–285
  - producción, 104, 283–284
  - receptores, 168
- Caloría, 460
- Calórico, consumo, distribución, 463–464
- Calorimetría, 460–461
  - directa, 460
  - indirecta, 461
- Calpaína, 412
- Canabinoides, 145, 179
- Canasta, células, 255
- Cantidad neta transportada, 648
- Capacidad vital forzada, 593
- Capacitación, 404
- Capacitancia, vasos, 543
- Capilar
  - circulación, 546–549
    - capilares
      - activos, 549
      - inactivos, 549
    - flujo, 547
    - líquido intersticial, equilibrio con, 548
    - métodos de estudio, 546–547
    - presión, 547
  - pared, 49–50
    - filtración, 49
    - presión oncótica, 49
    - transcitosis, 49–50
- Capilares, 537–538
  - activos, 549
- Cápsula, 643
- Carbamino, compuestos, 612
- Carbohidratos, 19–23, 103, 452–454
  - acidosis, 324
  - biosíntesis, 317–318
  - cambios en el metabolismo de proteína, 323
  - catecolaminas, 331–332
  - células B, cambios a largo plazo en las respuestas de, 328
  - ciclo del ácido cítrico, 20
  - coma, 324
  - concentración de glucosa plasmática, 326–327
  - deficiencia de glucosa intracelular, 323
  - derivados de grasa, 327
  - diabetes
    - mellitus, 333–334
    - tipo 2, 334–335
  - ejercicio, 331
  - estructura de las células del islote, 316
  - factores determinantes de la concentración plasmática de glucosa, 22–23
  - glucagon, 328–330
  - glucocorticoides suprarrenales, 332
  - glucógeno, 21–22
  - hexosas, 19, 23
  - hiperglucemia, 323
  - hipoglucemia, 332–333
  - hormona del crecimiento, 332
  - hormonas
    - de células del islote, 330–331
    - intestinales, 328
    - tiroideas, 332
  - insulina, 316–320
    - deficiencia, 321–325
    - exceso, 325–326
    - preparaciones, 319
    - receptores, 921
    - secretada, 318–320
  - insulina-glucagon, índices molares, 330
  - islotes pancreáticos, 331
  - mecanismo de acción, 320–321
  - metabolismo, 313, 315–336, 382
    - colesterol, 324
    - grasa en la diabetes, 323–324
  - monofosfato de adenosina cíclico, 327
  - nervios automáticos, 327–328
  - obesidad, 334–335
  - polipéptido pancreático, 331
  - producción de energía, 20–21
  - proteína, 327
  - regulación de secreción, 329–330
    - de insulina, 326–327
  - relación con el potasio, 319
  - secreción, 317–318
  - síndrome metabólico, 334–335
  - somatostatina, 330–331
  - tipos de diabetes, 334
  - tolerancia a la glucosa, 321–323
  - transportadores de glucosa, 318
  - válvulas de flujo direccional, 21
- Carbónica, anhidrasa, 615, 679
- Carbónico–bicarbonato, ácido, sistema, 614
- Carboxihemoglobina, 525, 621
- Cardiaca
  - excitación, 490–492
    - consideraciones anatómicas, 490
    - músculo cardiaco, 490–491
    - potenciales marcapaso, 491–492
    - propagación, 492
  - inervación, 556
  - insuficiencia, 660
  - sistemas de conducción, 489
- Cardiacas
  - arritmias, 497–502
    - ablación con catéter de radiofrecuencia, vías de reentrada, 501–502
    - antiarrítmicos, 501
    - arritmias
      - auriculares, 499
      - ventriculares, 499–501
    - conducción auriculoventricular acelerada, 501
    - consecuencias, 499
    - focos ectópicos de excitación, 498
    - frecuencia cardiaca normal, 497
    - marcapasos
      - anómalos, 497
      - implantados, 497–498
    - reentrada, 498–499
    - síndrome de QT largo, 501
  - hormonas, 674–676
- Cardiaco
  - bloqueo
    - completo, 497
    - de primer grado, 497
  - ciclo. *Véase* Ciclo cardiaco
  - gasto, 513–519
    - consumo cardiaco de oxígeno, 519
    - contractilidad miocárdica, 515–517
    - control integrado, 518–519
    - factores que controlan, 514–515
    - medición, 513–514
    - músculo cardiaco, relación entre tensión y longitud, 515

Cardiaco, gasto (*cont.*)
        varios trastornos, 514
        volumen al final de la diástole, factores que influyen, 515
    índice, 514
    marcapaso, 489
    músculo, 490–491
        morfología, 106
        relación entre tensión y longitud, 515
    vector, 495
Cardiacos, ruidos, 512
Cardiopulmonares, receptores, 558, 561
Cardiovascular
    aparato, 312
        control nervioso, 555–563
        mecanismos reguladores nerviosos, 555–556
    control, 556
    sistema, regulación local, 563
            autorregulación, 563
            metabolitos vasodilatadores, 563
            vasoconstricción localizada, 563
Cardiovascular(es), mecanismos reguladores, 555–568
        actividad de nervios barorreceptores, 560
        autorregulación, 563
        barorreceptores, 558–559
        células endoteliales, 563
        cininas, 566
        control
            bulbar del aparato cardiovascular, 556–558
            nervioso del aparato cardiovascular, 555–563
        efectos directos en RVLM, 562–563
        endotelina 1, 564–565
        endotelinas, 564–566
        endotelio, 563–566
        función de los barorreceptores, 560–561
        hormonas natriuréticas, 566
        inervación
            cardiaca, 556
            de vasos sanguíneos, 556
        maniobra de Valsalva, 561–562
        metabolitos vasodilatadores, 563
        monóxido de carbono, 564
        óxido nítrico, 563–564
        prostaciclina, 563
        reajuste de barorreceptor, 560
        receptores
            cardiopulmonares, 561
            de estiramiento auricular, 561
        reflejo quimiorreceptor periférico, 562
        regulación, 563
            de secreción, 565
            regulación sistémica por hormonas, 566–567
        sustancias secretadas por el endotelio, 563
        vasoconstrictores circulantes, 567
Carga, ángulo de, 418
Cariotipo, 392
Carnitina, 23
    deficiencia, 26
Caroteno β, 191
Carotídeo
    nervio del seno, 559
    seno, 558
Carotídeos, cuerpos, 562
Carotinemia, 310
Cascada, efecto, 602
Caspasas, 42
Catabolismo, 459
    aminoácidos, 18
    catecolaminas, 139
    hemoglobina, 526–527
Catalasa, 35, 64
Cataplejía, 237
Catecolaminas, 130, 138–140, 312, 331–332, 338–340
    adrenalina, 138
    biosíntesis, 138–139
    catabolismo, 139
    dopamina, 139–140
        receptores para, 140
    noradrenalina, 138
    receptores, 139
Catecol-O-metil transferasa, 139
Categórico, hemisferio, 295
Caudado, núcleo, 249
Causalgia, 168, 169
Cavéolas, 44
    captación dependiente de, 43
Caveolina, 44
Cebadura, 290
Cefalorraquídeo, líquido, 571–572
        absorción, 571–572
        formación, 571–572
        función protectora, 572
        lesiones cefálicas, 572
Célula
    morfología, 31–43
        aparato de Golgi, 40, 42
        apoptosis, 42–43
        calidad, control de, 42
        centrosomas, 37
        cilios, 37
        citoesqueleto, 35–36
        conexiones intercelulares, 38–39
        lisosomas, 34–35
        membrana, 32–34
        mitocondrias, 34
        moléculas de adhesión celular, 38
        motores moleculares, 37
        núcleo, 40
        peroxisomas, 35
        retículo endoplásmico, 40
        ribosomas, 40
        tráfico vesicular, 40–42
        uniones comunicantes, 39–40
    pinza de parche unida con, 45
Célula primordial, factor, 65
Celular
    adhesión, moléculas, 32, 38
    ciclo, 13
    inmunidad, 70
    lípidos, 24
    membrana, 32–34
    vía de señalización, 51
Celular, fisiología, 31–62
        adenilil ciclasa, producción de cAMP por, 56–57
        aparato de Golgi, 40, 42
        apoptosis, 42–43
        balsas, 44
        calcio
            intracelular como segundo mensajero, 52
            mecanismos de diversidad de acciones del, 53
        cavéolas, 44
        célula, morfología funcional de la, 31–43
        centrosomas, 37
        cilios, 37
        citoesquelético, 35–36
        comunicación intercelular, 50–58
        conductos iónicos, 46–47
        conexiones intercelulares, 38–39
        control de calidad, 42
        cubiertas, 45
        diacilglicerol, 54–56
        endocitosis, 43–44
        estimulación de transcripción, 51–52
        exocitosis, 43
        factores de crecimiento, 57–58
        filtración, 49
        guanilil ciclasa, 57
        homeostasis, 58–59
        lisosomas, 34–35
        membrana celular, 32–34
        mensajeros químicos, 50–51
        mitocondrias, 34
        moléculas de adhesión celular, 38
        monofosfato de adenosina cíclico, 56
        motores moleculares, 37
        Na, K ATPasa, 47
        núcleo, 40
        pared capilar, 49–50
        permeabilidad de membrana, 45–46
        peroxisomas, 35
        presión oncótica, 49
        proteínas G, 53–54
        proteínas transportadoras
            de calcio, 52–53
            de membrana, 45–46
        receptores
            acoplados con proteína G, 54
            para mensajeros químicos, 50
        regulación de actividad de Na, K ATPasa, 47
        retículo endoplásmico, 40
        ribosomas, 40
        segundos mensajeros, 54–56
        transcitosis, 49–50
        transporte
            a través de epitelios, 49
            a través de membrana celular, 43–49
            activo secundario, 48–49
            de vesículas, 45
            vesicular, 40–42
        trifosfato de inositol, 54–56
        uniones comunicantes, 39–40
Células
    cercanas, efectos, 75
    principales, 367
Central
    diabetes insípida, 668
    ejecutivo, 292
Central, sistema nervioso
        células gliales, 80
        elementos celulares, 80–93
        lesiones, 176–177
        neuronas, 79, 80–82
        transporte axónico, 82–83
Centriolos, 37
Centrosoma, 37
Cerebelar
    corteza, 254
    flujo sanguíneo, 574–576
        autorregulación, 575
        método de Kety, 574–575
        nervios
            sensitivos, 575
            vasomotores, 575
        presión intracraneal, 575
Cerebelares
    hemisferios, 254
    núcleos profundos, 254
Cerebelo, 254–258
    aprendizaje, 258
    divisiones
        anatómicas, 254
        funcionales, 257
    enfermedad cerebelar, 257–258
    mecanismos, 257
    organización, 254–257

- Cerebral
  - circulación, 569–571
    - inervación, 570–571
    - vasos, 569–570
  - corteza, 229–231
  - dominio, 295–296
  - índice metabólico de oxígeno, 576
  - metabolismo, 576–577
    - captación, liberación de sustancias cerebrales, 576
    - consumo de oxígeno, 576–577
    - eliminación de amoniaco, 577
    - fuentes de energía, 577
    - glutamato, 577
  - péptido natriurético, 674
- Cerebro
  - actividad eléctrica, 229–240
  - penetración de sustancias al, 572–573
- Cerebro–cerebelo, 257
- Cerebro–computadora, dispositivos de interfaz, 250
- Cetoacidosis, 26
- Cetoesteroides, 342, 348
- Cetógenos, aminoácidos, 18
- Cetónicos, cuerpos, 23–24
- Chaperones, 17
- Charcot–Marie–Tooth, enfermedad, 40
- Cheyne–Stokes, patrón respiratorio de, 249
- Cianometahemoglobina, 621
- Cianosis, cardiopatía congénita con, 620
- Cicatriz, formación, 90
- Cíclica horaria, secreción, 400
- Cíclicos, nucleótidos, activados por, 223
- Ciclo cardiaco, fenómenos mecánicos, 507–520
    - cambios en la presión auricular, 512
    - diástole
      - tardía, 507
      - temprana, 509
    - duración de la sístole, diástole, 510
    - ecocardiografía, 513
    - marco temporal, 510
    - pericardio, 510
    - pulso
      - arterial, 510–512
      - yugular, 512
    - ruidos cardiacos, 512
    - sístole
      - auricular, 508
      - ventricular, 508
    - soplos, 512–513
- Ciclooxigenasa 1, 28
- Ciclooxigenasa 2, 28
- Ciclopentanoperhidrofenantreno, núcleo, 342
- Ciclosporina, 75
- Cierre, volumen de, 600
- Ciliar
  - cuerpo, 181
  - factor neurotrófico, 91
- Cilindros, 659
- Cilios, 37, 219
- Cimógeno, gránulos de, 435
- Cinasa I, 566
- Cinasa II, 566
- Cinasas, 51
- Cinesina, 37
- Cinetosis, 216
  - espacio, 216
- Cininas, 168, 566
- Cininógeno de alto peso molecular, 566
- Cinocilio, 207
- Circadiano, 229
- Circadianos, ritmos, 229–240, 352–353. *Véase también* Diurno, ritmo
- Circulación, 535–543
  - activación génica, 540–541
  - anastomosis arteriovenosas, 538
  - angiogénesis, 539
  - arterias, 536–537
  - arteriolas, 536–537
  - capilares, 537–538
  - corte, fuerza de, 540–541
  - endotelio, 535
  - flujo laminar, 540
  - fórmula de Poiseuille–Hagen, 541–542
  - ley de Laplace, 542–543
  - linfáticos, 538
  - medición de flujo sanguíneo, 539
  - músculo liso vascular, 536
  - presión crítica de cierre, 542
  - resistencia, 539, 542, 543
  - tiempo, 541
  - vasos de capacitancia, 543
  - velocidad promedio, 541
  - venas, 538
  - vénulas, 538
  - viscosidad, 542
- Circulatorio, aparato, 521
- Circunvaladas, papilas, 223
- Circunventriculares, órganos, 573–574
- Cistinuria, 456
- Cistometría, 661
- Cistometrograma, 661
- Citocinas, 67–69
- Citoesqueleto, 35–36
- Citopempsis, 49
- Citoplásmicas, dineínas, 37
- Citotóxicas, células T, 70
- Citotrofoblasto, 423
- Clásica, vía, 69
- Clatrina, 43
  - endocitosis mediada, 43
- Claudicación intermitente, 170
- Claudinas, 38
- Clonal, selección, 71
- Clónica, fase, 233
- Clono, 163
- Cloro, desplazamiento, 612–613
- Clozapina, 140
- Coagulación, mecanismo, 531–533
- Cóclea, 205
- Coclear, rama. *Véase* Auditiva, división
- Codificación sensitiva, 152–153
  - duración, 153
  - intensidad, 153
  - modalidad, 152
  - ubicación, 152–153
- Codones, 17
- Coenzima A, 8
- Coito, cambios durante, 414
- Colapsable, pulso, 512
- Colaterales, ganglios. *Véase* Prevertebrales, ganglios
- Colecistocinina, 443–446
- Colectores, túbulos, 641
- Cólera, toxina, 56
- Coleréticos, 486
- Colesterol, 27
  - ateroesclerosis, 28
  - desmolasa, 344
  - éster hidrolasa, 344
  - esterasa, 457
  - metabolismo, 27, 313, 324
- Colículo inferior, 211
- Colina acetil transferasa, 135
- Colinérgico, 135
- Colinesterasa, 135
  - verdadera, 135
- Colipasa, 457
- Coloide, 302
- Colon, 475–478
  - ácidos grasos de cadena corta, 458
  - defecación, 476–478
  - intestino delgado, 476
  - motilidad, 475–476
  - tiempo de tránsito, 476
- Colonias, factores estimuladores de, 65
- Color
  - agnosia, 155
  - ceguera, 196
  - visión, 195–197
    - características, 195–196
    - mecanismos nerviosos, 197
    - mecanismos retinianos, 196–197
- Columna dorsal
  - sistema, 153, 173
  - vía, 173–175
    - somatotópica, organización, 173–175
- Coma, 324
- Comedones, 418
- Compacta, parte, 250
- Compensadora, pausa, 500
- Complejas, células, 194
- Complementaria, corteza motora, 243
- Complementario, color, 195
- Complemento, sistema de, 69
- Completo, bloqueo cardiaco, 497
- Compuerta, hipótesis de control por, 177
- Comunicante, hidrocefalia, 571
- Comunicantes, uniones, 38, 39–40
- Concentración de solutos, unidades de medición, 2
    - equivalentes, 2
    - molas, 2
- Concentración, gradiente, 5, 7
- Concordancia, índice, 334
- Condicionado
  - estímulo, 292
  - reflejo, 292
- Conducción, 284
  - afasia, 297
  - nerviosa, pruebas, 82
  - sordera, 213
- Conducto
  - arterioso, 583
  - deferente, 402
  - venoso, 583
- Conductopatías, 47
- Conductos, 491
- Conectores, péptidos, 318
- Conexiones centrales de fibras aferentes, 160
- Confabulación, 293
- Congénita
  - hiperplasia suprarrenal, 346
    - lipoide, 346
  - lipodistrofia, 334
- Conn, síndrome, 359
- Conos, 182
  - pigmentos, 192
- Consensual a la luz, reflejo, 189
- Constitutiva, vía, 43
- Contracción
  - bases moleculares, 97–100, 110–111
  - tetánica. *Véase* Tetania
  - tipos, 100–101
- Contracorriente
  - intercambiadores, 654
  - intercambio, 285
  - multiplicadores, 654
- Contráctiles, respuestas, 96–102, 107–108
    - bases moleculares de la contracción, 97–100
    - relación entre longitud y tensión musculares, 102
    - sacudida muscular, 97
    - suma de contracciones, 101–102

Contráctiles, respuestas (*cont.*)
    tipos
      de contracción, 100–101
      de fibras, 102
Contragolpe, lesión por, 572
Convección, 284
Convergencia, movimientos, 199
Convergencia-proyección, teoría, 170
Convulsivas, crisis, 233
Cooperadoras, células T, 70
Corazón, 507–520
  cambios en la presión auricular, 512
  ciclo cardiaco, fenómenos mecánicos, 507–520
  consumo cardiaco de oxígeno, 519
  contractilidad miocárdica, 515–517
  control integrado, 518–519
  diástole
    tardía, 507
    temprana, 509
  duración de sístole, diástole, 510
  ecocardiografía, 513
  factores de control, 514–515
  gasto cardiaco, 513–519
  medición, 513–514
  músculo cardiaco, relación entre tensión y longitud, 515
  pericardio, 510
  pulso
    arterial, 510–512
    yugular, 512
  regulación temporal, 510
  ruidos cardiacos, 512
  sístole
    auricular, 508
    ventricular, 508
  soplos, 512–513
  trastornos, en varios, 514
  volumen al final de la diástole, factores que afectan, 515
Corea, 252
Coreiformes, movimientos, 252
Coriónica, hormona de crecimiento-prolactina, 424
Córnea, 181
Coroides, 181
Coronaria, circulación, 577–580
    consideraciones anatómicas, 577–578
    factores
      nerviosos, 580
      químicos, 579–580
    gradientes de presión, 578–579
    variaciones en el flujo coronario, 579
Coronario
  flujo, variaciones, 579
  quimiorreflejo, 632
Corporal, mecánica, 106
Corrigan, pulso, 512
Corte y pegado, 14
Corteza, 193–195, 394
  áreas corticales encargadas de la visión, 195
  vías, 193–194
  visual primaria, 194–195
Corti
  cilindros de, 205
  órgano de, 205–206
Cortical
  hueso, 371
  organización, 230–231
  plasticidad, 176
Corticales
  dipolos, 232
  nefronas, 640
Corticobulbar, haz, 242–243
Corticoespinal, haz, 242–243
    lateral, 242
Corticoesteroide, globulina de fijación, 346
Corticoesterona, 338, 343
Corticoestriada, vía, 250
Corticosuprarrenal
  hiperfunción, 359–360
  hipofunción, 359–360
Corticosuprarrenales, hormonas, 342–346
    ACTH, acción de, 345
    angiotensina II, acciones de, 345
    deficiencias enzimáticas, 346
    especies, diferencias entre, 343
    esteroides
      biosíntesis de, 344–345
      secretados, 343
    estructura, 342–343
    metabolismo, 346–348
    secreción de, 346–348
Corticotropina, 279
  hormona liberadora, 280
  proteína fijadora, 282
Cortisol, 343
Corto plazo, memoria a, 290
Cosquilleo, 168
Cotransportador, 453
Craneosacra, división, 265
Crecimiento
  factores, 57–58, 382
    promotores, 90
  fisiología, 385–388
    crecimiento de recuperación, 387–388
    efectos hormonales, 386–387
    función de la nutrición, 385–386
    periodos de crecimiento, 386
  neuronal, factores que influyen, 91
  periodos, 386
Crecimiento, hormona, 279, 332, 371, 377, 380–385
    acciones
      directas, 384
      indirectas, 384
    biosíntesis, 380–381
    concentraciones plasmáticas, 381
    control
      hipotalámico de secreción, 384
      periférico de secreción, 384
    efectos en el crecimiento, 382
    especificidad por especie, 381
    estímulos que afectan la secreción de, 384–385
    hormona
      inhibidora, 280
      liberadora, 280
    metabolismo
      carbohidratos, 382
      electrólitos, 382
      grasa, 382
      proteínico, 382
    química, 380–381
    receptores para hormona del crecimiento, 381–382
    somatomedinas, 382–384
    unión, 381
Crecimiento de recuperación, 387–388
Crecimiento y transformación
  factor, 91
  factor α, 50
Cresta ampollar, 206
Crestas, 34
Cretinas, 387
Criptorquidia, 410
Cristalino, 181
  ligamento suspensorio, 181
Cromatina, 40
Cromogranina A, 138
Cromograninas, 138
Cromosomas, 11, 40, 392
Cromosómicas, anomalías, 396–397
Crónico, dolor, 168
Cronotrópica, acción, 514
Cronotrópico, efecto, 556
Cuaternaria, estructura, 17
Cubiertas, 45
Cuello uterino, cambios cíclicos, 414
Cuerpo
  amarillo, 412
  blanco, 412
    del embarazo, 424
  hemorrágico, 412
Cuerpo como solución organizada, 2
Cuneiformes, núcleos, 173
Cúpula, 206
Cushing
  enfermedad de, 351
  reflejo de, 562
  síndrome de, 350–351, 359
Cutánea, circulación, 580–581
    hiperemia reactiva, 581
    reacción blanca, 580
    triple respuesta, 580–581
Cutáneos, receptores, generación de impulsos, 151–152
      corpúsculos de Pacini, 151
      fuente del potencial generador, 151–152
      potenciales generadores, 151
CYP11A1, 344
CYP11B1, 345
CYP11B2, 345
CYP17, 345
CYP19. *Véase* Aromatasa
CYP21A2, 345

D
D3, receptores, 179
Decibelios, escala, 209
Declarativa, memoria, 290
Decorticación, 247
  rigidez, 247
Decúbito, úlceras, 250
Defecación, 476–478
Defensa, 170
Defensinas, 64
Degenerinas, 150
Deglución, 471
Degranulación, 64
Dehidroepiandrosterona, 343
Demencia, 294–295
Dendritas, 80
  función, 121
Dendríticas
  células, 71
  espinas, 80
Densos, cuerpos, 109
Dent, enfermedad de, 651
Dentados, núcleos, 254
Depresión prolongada, 291
Depurador, receptor, 676
Derecha, bloqueo de rama, 497
Derivaciones, 538
  estándar de extremidades, 492
  extremidades aumentadas, 494
Dermatomas, regla, 170
Desactivado, estado, 85
Descarga, zona, 123
Descenso, regulación en, 50
Descerebración, 247
  rigidez, 247
Descompensada
  acidosis metabólica, 616
  acidosis respiratoria, 615
  alcalosis respiratoria, 615, 683–684

Desensibilización, 50, 130, 153
Deshidratación, 669
Desincronización, 233
Desmosoma, 38
Desnervación
  efectos, 104
  hipersensibilidad, 126–127
Desoxicorticoesterona, 343
Desoxirribonucleico, ácido, 40
Despertar, respuesta, 233
Detoxificación, 481–482
Detrusor, músculo, 661
Dextrinas, 452
Diabetes, 334
  insípida, 668
  mellitus, 315, 333–334, 656
  metabolismo de la grasa, 323–324
  tipos, 334
Diabetes tipo 1, 334
Diabetes tipo 2, 334–335
Diabética
  nefropatía, 333
  neuropatía, 333
  retinopatía, 333
Diacilglicerol, 54–56
Diafragma, 594
Diamina oxidasa, 138
Diapédesis, 64
Diástole, 489
  tardía, 507
  temprana, 509
Diastólica, presión, 507, 544
Dicromatos, 196
Dicrótica, muesca, 512
Dicumarol, 535
Dietilamida del ácido lisérgico, 137
Difosfoglicerato, 611
Difusa, respuesta secundaria, 232
Difusión, 4–5
  capacidad, 601
Digestión, 451–453
Digestivas, 451
Digestivo, sistema, 429–450
    bilis, 438–440
    células enteroendocrinas, 443
    circulación, 449
    colecistocinina, 443–446
    composición del jugo pancreático, 435–436
    consideraciones
      anatómicas, 431–432, 435
      estructurales, 430–431
    excreción biliar, 436–438
    gastrina, 443
    ghrelina, 448
    hormonas paracrinas, 443–448
    inervación extrínseca, 448–449
    líquido intestinal, 440–442
    motilina, 447
    origen, 432–435
    péptido
      inhibidor gástrico, 446
      intestinal vasoactivo, 447
      YY, 448
    péptidos gastrointestinales, 448–449
    regulación, 432–435
      gastrointestinal, 442–443
      secreción del jugo pancreático, 436
    secreción
      gástrica, 431
      pancreática, 435
      salival, 431
    secreciones gastrointestinales, 431–442
    secretina, 446
    sistema nervioso entérico, 448
    somatostatina, 447–448
    transporte electrolítico, 440–442
Dihidropiridina, receptores, 100
Dihidrotestosterona, 408
Dihidroxicolecalciferol, 363, 365
Dilución de indicador, método, 513
Dimetiltriptamina 1, 459
Dimetoxi-4-metil-anfetamina, 137
Dinamina, 44
Dineína, 37
  axonémica, 37
Dineínas citoplásmicas, 37
Dioptrías, 186
Dióxido de carbono
  narcosis, 630
  transporte, 612–615
    amortiguación en sangre, 615–616
    desplazamiento de cloro, 612–613
    equilibrio acidobásico, 613–614
Dioxinas, 418
Diplopía, 198
Dipolo, momento, 2
Disartria, 252
Discinesia tardía, 252
Discinesias, 254
Discriminación entre dos puntos, umbral, 153
Discriminador, 176
Disdiadococinesia, 258
Disgeusia, 226
Dislexia, 295
Dismenorrea, 423
Dismetría, 258
Disosmia, 222
Distal, túbulo contorneado, 641
Distales, músculos, control, 242
Distensibilidad pulmonar, pared torácica, 595–596
Distrofina, 96
Distrofina–glucoproteína, complejo, 96
Distroglucano α, 96
Diuréticos, 659
Diurno, ritmo, 352
Dolor, 167–172
  clasificación, 168–171
    profundo, 169
    referido, 170–171
    visceral, 169–170
  diente fantasma, 176
  dolor profundo, 169
  extremidad fantasma, 176
  neuropático, 169
  nociceptores, 167–168
  referido, 170–171
  regulación de transmisión, 177–179
    acetilcolina, 178–179
    analgesia inducida por estrés, 177
    canabinoides, 179
    encefalinas, 177–178
    morfina, 177–178
  visceral, 169–170
Dominante
  folículo, 412
  hemisferio, 295
Donnan, efecto de, 6–7
Dopa descarboxilasa, 138
Dopamina, 139–140, 337
  efectos, 342
  hidroxilasa β, 138
  receptores, 140
Doppler, flujo, medidores, 539
Dorsales, columnas, 155
Dos puntos, prueba de umbral de, 153
Dromotrópico, efecto, 556
Drosophila, 70
Duchenne, distrofia muscular de, 98
Dulce, gusto, 224

E
Ebner, glándula, 226
Ecocardiografía, 513
Ecografía, 486
Ectópico, foco, 498
Edema, 551
Edinger–Westphal, núcleo de, 189
Eferente, arteriola, 640, 642
Eicosanoides, 28–29
Einthoven, triángulo de, 492
Eje, desviación a la derecha, 495
  desviación a la izquierda, 495
Ejercicio, 331, 634–637
  cambios en los tejidos, 636–637
  fatiga, 637
  tolerancia, 637
  ventilación, cambios en la, 634–636
Eléctrica
  actividad, 110
    cerebro, 229–240
    corazón, 489–506
  sinapsis, 115
  transmisión, 121
Eléctricas
  características, músculo esquelético, 96
  propiedades, 106–107
    membrana en reposo, 106
    potenciales de acción, 106
  respuestas, 190, 207
Eléctrico, gradiente, 7, 46
Eléctricos, fenómenos, 96
    distribución iónica, 96
    músculo esquelético, características eléctricas, 96
Electrocardiografía, 502–504
  infarto de miocardio, 502–503
  sangre, composición iónica de la, 503–504
Electrocardiograma, 492–497
  derivaciones bipolares, 492
    de extremidades, 494–495
  derivaciones unipolares, 492–494
  electrograma del haz de His, 496
  normal, 494
  vectocardiografía, 495–496
  vector cardiaco, 494–495
  vigilancia, 496–497
Electrocorticograma, 232
Electroencefalograma, 232
  bases fisiológicas, 232–233
  dipolos corticales, 232
  usos clínicos, 232–233
Electrogénesis del potencial de acción, 87
Electrogénica, bomba, 47
Electrólitos, 2–3
  metabolismo, 382
  transporte, 440–442
Electromiografía, 105
Electromiograma, 105
Electrotónicos, potenciales, 83, 86–87
Embarazo, 423–426
  ausencia de rechazo del injerto fetal, 424
  cambios endocrinos, 424
  fertilización, 423–424
  gonadotropina coriónica humana, 424
  hormonas placentarias, 425
  implantación, 423–424
  infertilidad, 424
  parto, 425–426
  somatotropina coriónica humana, 424
  unidad fetoplacentaria, 425
Embden–Meyerhof, vía, 20
Emboliformes, núcleos, 254

Embriología
  desarrollo
    cerebro, 396
    gónadas, 394
  genitales, 394–396
  sistema reproductor, 394–396
Embrionarias, células primordiales, 250
Emetrópico, 188
Eminencia media, 275, 573
Emisión, 406
Empalmosoma, 14
Encefalinas, 177–178
Encendido, células del centro de, 192
Encondral, formación ósea, 371
Endocitosis, 43–44
  sin clatrina, sin cavéolas, 43
Endocrina
  comunicación, 50
  regulación, 442
Endocrinas
  funciones pulmonares, 605–606
  funciones pancreáticas, 315–336
    acidosis, 324
    biosíntesis, 317–318
    cambios
      a largo plazo en las respuestas de células B, 328
      en metabolismo de proteínas, 323
    catecolaminas, 331–332
    coma, 324
    concentración de glucosa plasmática, 326–327
    deficiencia
      de insulina, 321–325
      intracelular de glucosa, 323
    derivados de grasa, 327
    diabetes
      mellitus, 333–334
      tipo 2, 334–335
    ejercicio, 331
    estructura de célula del islote, 316
    exceso de insulina, 325–326
    glucagon, 328–330
    glucocorticoides suprarrenales, 332
    hiperglucemia, 323
    hipoglucemia, 332–333
    hormona del crecimiento, 332
    hormonas
      de células del islote, 330–331
      intestinales, 328
      tiroideas, 332
    insulina, 316–320
      secretada, 318–320
    insulina–glucagon, índices molares, 330
    islotes pancreáticos, 331
    mecanismo de acción, 320–321, 921
    metabolismo, 318, 329
      carbohidrato, 331–332
      colesterol, 324
      grasa en diabetes, 323–324
    monofosfato de adenosina cíclico, 327
    nervios autonómicos, 327–328
    obesidad, 334–335
    polipéptido pancreático, 331
    preparaciones de insulina, 319
    proteína, 327
    regulación de secreción, 329–330
      de insulina, 326–327
    relación con potasio, 319
    secreción, 317–318
    síndrome metabólico, 334–335
    somatostatina, 330–331
    tipos de diabetes, 334
    tolerancia a la glucosa, 321–323
    transportadores de glucosa, 318
Endógena, vía, 24
Endógenos, pirógenos, 286
Endolinfa, 205
Endopeptidasas, 455
Endoplásmico, retículo, 40
Endosoma
  tardío, 44
  temprano, 44
Endoteliales, 563
Endotelina, enzima convertidora, 565
Endotelina 1, 564–565
Endotelinas, 564–565
Endotelio, 535
  células endoteliales, 563
  endotelina 1, 564–565
  endotelinas, 564–565
  factor relajante derivado, 111–112, 564
  funciones cardiovasculares, 565
  monóxido de carbono, 564
  óxido nítrico, 563–564
  prostaciclina, 563
  regulación de secreción, 565
  sustancias secretadas por, 563–566
  tromboxano A2, 563
Energía
  equilibrio, 462–463
  fuentes, 102–104
    desintegración de carbohidratos, 103
    fosfocreatina, 102–103
    mecanismo de deuda de oxígeno, 104
    producción de calor en el músculo, 104
    rigor, 104
  transferencia, 8
Energía, producción, 1–30
    ácido
      desoxirribonucleico, 11–13
      ribonucleico, 13–15
    ácidos grasos, 23–29
      esenciales, 27
    ácidos nucleicos, 10–11
    agua, 2–3
    aminoácidos, 15–19
      reserva, 16
    amortiguación, 4
    bloques moleculares de construcción, 10–15
    carbohidratos, 19–23
    catabolismo de aminoácidos, 18
    ciclo del ácido cítrico, 20
    concentración osmolal del plasma, 6
    cuerpo como una solución organizada, 2
    cuerpos cetónicos, 23–24
    desintegración, 21–22
      de proteína, 18
    difusión, 4–5
      no iónica, 6
    efecto de Donnan, 6–7
    eicosanoides, 28–29
    electrólitos, 2–3
    equilibrio acidobásico, 2–3
    equivalentes, 2
    formación de urea, 18
    fuerzas que actúan sobre iones, 7–8
    funciones metabólicas de los aminoácidos, 19
    génesis del potencial de membrana, 8
    glucosa plasmática, factores que determinan la concentración de, 22–23
    hexosas, 23
    lípidos, 23–29
      celulares, 24
      plasmáticos, 24–27
    meiosis, 13
    metabolismo
      ácidos grasos libres, 27
      colesterol, 27
    mitosis, 13
    modificación posterior a traducción, 17–18
    molas, 2
    nucleósidos, 10–11
    nucleótidos, 10–11
    ósmosis, 5–6
    oxidación de ácidos grasos, síntesis, 23
    oxidaciones biológicas, 8–10
    pH, 4
    principios, 2–8
    proteínas, 16–17
    replicación, 13
    síntesis
      de glucógeno, 21–22
      proteínica, 17
    tonicidad, 6
    transferencia de energía, 8
    transporte de lípidos, 24, 26–27
    unidades para medir la concentración de solutos, 2
    válvulas direccionales de flujo, 21
Energías nerviosas específicas, ley de, 153–155
Enmascaramiento, 209
Ensamble 1, proteína de, 45
Entérico, sistema nervioso, 261, 269–271, 442, 448
Enterocinasa, 455
Enterocromafines, células semejantes a, 443
Enterohepática, circulación, 438, 482
Entorrinal, corteza, 221
Enuresis nocturna, 237
Envoltura, 40
Enzimas, 33
Eosinófilos, 63–64, 523
Epidídimo, 402
Epifisaria, placa, 371
Epifisario, cierre, 371
Epífisis, 371
Epilepsia
  generalizada con crisis convulsivas febriles, 233
  idiopática, 233
  infantil de ausencia, 233
Epineuro, 88
Episódica, memoria, 290
Epiteliales, conductos de sodio, 47
Equilibrio, 203–218
  oído medio, 203–205
Erección, 405–406
Eritroblastosis fetal, 530
Eritrocitos, 523
  catabolismo de hemoglobina, 526–527
  fetal, 525–526
  función del bazo, 523
  hemoglobina, 523
  reacciones de la hemoglobina, 523–525
  síntesis de hemoglobina, 526
Eritropoyesis, 677
Eritropoyetina, 65, 677
  estructura, función, 677
  fuentes, 677
  regulación de secreción, 677
Escape, fenómeno, 658
Esclerosis múltiple, 82
Esclerótica, 181
Escotomas objetivos, 198
Escotópica, visión, 185
Escotopsina, 191
Esenciales
  ácidos grasos, 27
  aminoácidos, 15
Esfigmomanómetro, 545
Esófago, 471
Espacial
  cinetosis, 216
  suma, 120
Espacio muerto, 599–600
  anatómico, 599–600

Espástica, vejiga neurógena, 662
Espasticidad. *Véase* Hipertonicidad
Espermátides, 404
Espermatocitos primarios, 403
Espermatogénesis, 402–404
Espermatogonia, 403
Espermatozoides, 404
  desarrollo, 404
Espiga, potenciales, 470
Espinal
  choque, 249
  integración, 247–249
    choque espinal, 248–249
    generador de locomoción, 249
Espinales, animales, 164
Espinocerebelo, 257
Espinorreticular, vía, 175
Espiración, 591–593
Espiral, ganglio, 206
Espirales, arterias, 412
Espiratorio, volumen de reserva, 593
Espiratorios, músculos, 594
Esplácnica, circulación. *Véase* Gastrointestinal, circulación
Esponjosos, huesos, 371
Esquelético, músculo, 93, 312
    complejo distrofina-glucoproteína, 96
    desnervación, 104
    electromiografía, 105
    estriaciones, 95–96
    fuerza de músculos esqueléticos, 105–106
    mecánica corporal, 106
    morfología, 93–96
    organización, 93–94
    propiedades, 104–106
    sistema sarcotubular, 96
    unidad motora, 104–105
Esquizofrenia, 140
Estancamiento, hipoxia por, 617
Estapedio, 203
Estática, respuesta, 158
Estáticas, fibras de la bolsa nuclear, 158
Estatinas, 27
Esteatorrea, 457
Estenosis, 513
Estereocilios, 207
Estereognosia, 155
Esteroide, factor-1, 346
Esteroidógena, proteína reguladora aguda, 346
Estímulo adecuado, 152, 164
Estímulo máximo, 88
Estímulos que afectan la secreción de hormona del crecimiento, 384–385
Estiramiento, reflejo, 158–164
    conexiones centrales de fibras aferentes, 160
    control de descarga de la neurona motora γ, 161
    descarga de neurona motora γ, 160–161
    estructura de husos musculares, 158–159
    función de husos musculares, 160
    hiperactivos, 244
    inervación recíproca, 161–162
    reflejo de estiramiento inverso, 162–163
    tono muscular, 163
Estómago, 473–475
  motilidad gástrica, 473
  vaciamiento gástrico, 473
  vómito, 473–475
Estornudo, 632
Estrabismo, 187, 188
Estradiol (estradiol 17β), 416
Estrato
  basal, 412
  funcional, 412
Estrelladas, células, 255
Estrés, 353–354
  analgesia inducida por, 177
Estriaciones, 95–96
Estriado, 250
Estrías, 351
Estribo, 203
  base, 203
Estriol, 416
Estriosomas, 250
Estro, 415
  ciclo del, 415
Estrógeno, dependiente de, 427
Estrógenos, 348, 371, 392
  química, 416
Estrona, 416
Estructurales, lípidos, 24
Eucariotas, 32
Eunucoidismo, 400, 410
Euploide, 13
Eustaquio, trompa, 203
Eutiroideo, 306
Evocados, potenciales corticales, 231–232
Excitabilidad, 79
Excitable, tejido, 79–114
    actividad eléctrica, 110
    bases moleculares de la contracción, 97–100, 110–111
    cambios en excitabilidad durante potenciales electrotónicos, 86–87
    características eléctricas, músculo esquelético, 96
    células gliales, 80
    complejo distrofina-glucoproteína, 96
    conducción, 83–88
      antidrómica, 88
      ortodrómica, 88
      saltatoria, 87–88
    correlación entre longitud y tensión de fibra muscular, 109
    crecimiento neuronal, 91
    desintegración
      carbohidrato, 103
      lípidos, 103
    distribución
      conductos iónicos en neuronas mielinizadas, 85
      iónica, 96
    efectos de la desnervación, 104
    electrogénesis del potencial de acción, 87
    electromiografía, 105
    elementos celulares en el sistema nervioso central, 80–93
    estriaciones, 95–96
    excitación, 83–88
    fenómenos eléctricos, 96
    flujos, 96
      iónicos, 96
        durante el potencial de acción, 85
    fosfocreatina, 102–103
    fuentes de energía, 102–104
    fuerza de músculos esqueléticos, 105–106
    ley de todo o nada, 85–86
    longitud y tensión de la fibra muscular, 109
    mecanismo de deuda de oxígeno, 104
    membrana en reposo, 106
      potencial de, 83–85
    metabolismo, 102–104, 109
    morfología del músculo
      cardiaco, 106
      esquelético, 93–96
      liso, 109–112
    músculo liso
      función de suministro nervioso al, 112
      generaciones de fuerza, 112
    neuronas, 80–92
    neurotrofinas, 89–91
    plasticidad del músculo liso, 112
    potencial de acción, 86–87, 106
    potenciales
      de acción bifásicos, 88
      electrotónicos, 86
    producción de calor en músculo, 104
    propiedades
      eléctricas, 106–107
      mecánicas, 107–109
      músculos esqueléticos, 104–106
      nervios mixtos, 88
    receptores, 90
    relación con longitud muscular, 102
    relajación, 111–112
    respuesta contráctil, 96–102, 107–108
    respuesta local, 86
    rigor, 104
    sacudida muscular, 97
    sistema sarcotubular, 96
    soporte trófico de las neuronas, 89–90
    suma de contracciones, 101–102
    tipos de
      contracción, 100–101
      fibra, 102
        nerviosa, función, 88–89
    transporte axónico, 82–83
    unidad motora, 104–105
Excitación, 83–88
Excitación-contracción, acoplamiento, 100
Excitador
  central, estado, 165
  potencial postsináptico, 117–120
Excitadores
  aminoácidos, 140–143
  potenciales de la unión, 125
Excitotoxinas, 135
Exocitosis, 42–43, 64
Exógena, vía, 24
Exones, 11
Exopeptidasas, 455
Explícita, memoria, 290
Exportinas, 40
Expulsión
  fracción, 508
  periodo previo a, 510
Éxtasis, 137
Extensora, respuesta cruzada, 164
Externas, células vellosas, 206
Externo, oído, 203–205
Externos, músculos intercostales, 594
Exterorreceptores, 219
Extracción, índice, 643
Extracelular, líquido, 2, 665–678
    acciones de las angiotensinas, 672
    agonistas sintéticos, antagonistas, 668
    angiotensina II, 670–673
    angiotensinógeno, 670
    aparato yuxtaglomerular, 673
    enzima convertidora de la angiotensina, 670–671
    eritropoyetina, 677
    estímulos osmóticos, 666–667
    estructura, función, 677
    factor inhibidor de la Na, K ATP-asa, 676
    factores natriuréticos, 674–676
    fuentes, 677
    hormonas cardiacas, 674–676
    metabolismo, 666, 676
      angiotensina II, 671–672
    receptores para péptido natriurético, 675–676
    regulación de la secreción, 677
      de renina, 673–674

Extracelular, líquido (*cont.*)
    renina, 670
    secreción, 676
    sistema renina–angiotensina, 670–674
    sistemas hísticos de renina–angiotensina, 672
    tonicidad, 665–668
    vasopresina, 666
      receptores para, 665–666
      secreción, 667
    volumen, 669-670
Extrafusales, fibras, 158
Extramedular, hemopoyesis, 522
Extrañeza, memoria y, 293–294
Extrasístole, 498
Extrínseco, sistema, 533
Eyaculación, 406
Eyaculadores, conductos, 402

F
Facial, reconocimiento, 298
Facilitación en sinapsis, 121–123
  inhibición indirecta, 121
Facilitada, difusión, 46, 318
Fagocitosis, 43, 64
Familiar
  hipercolesterolemia, 28
  hipocalcemia hipercalciúrica, 59
Familiaridad, 293–294
Fantasma, dolor
    dental, 176
    de extremidad, 176
Farmacología de prostaglandinas, 28
Fasciculaciones, 104, 244
Fascicular, bloqueo, 497
Fásicas, activaciones, 278
Fásicos, receptores. *Véase* Receptores, adaptación, rápida
Fastigiales, núcleos, 254
Femenino, sistema reproductor, 411–427
    acciones, 419
    anomalías
      en función ovárica, 422–423
      menstruales, 422–423
    anticoncepción, 422
    ausencia de rechazo del injerto fetal, 424
    cambios
      cíclicos en el cuello uterino, 414
      durante el coito, 414
      endocrinos, 424
      mamarios cíclicos, 414
    caracteres sexuales secundarios femeninos, 418
    ciclo
      menstrual, 411–415
      ovárico, 411–412
      uterino, 412–413
      vaginal, 414
    ciclos anovulatorios, 413–414
    componentes hipotalámicos, 420–421
    control de función ovárica, 420–422
    control del ciclo, 421
    desarrollo mamario, 426
    efectos de retroalimentación, 421
    embarazo, 423–426
    estrociclo del estro, 415
    estrógeno
      ambiental, 418
      sintético, 418
    fertilización, 423–424
    genitales femeninos, 417
    ginecomastia, 427
    glándulas mamarias, 417
    gonadotropina coriónica humana, 424
    hormonas, 427
      ováricas, 416–420
      placentarias, 425
    implantación, 423–424
    indicadores de ovulación, 414–415
    infertilidad, 424
    inicio de lactancia después del parto, 427
    lactancia, 426–427
      en ciclos menstruales, 427
    mecanismo de acción, 418–419
    menstruación normal, 413
    órganos endocrinos, 417
    ovulación refleja, 421–422
    parto, 425–426
    química, 416, 418–419
    relaxina, 420
    secreción, 417, 419
    sistema nervioso central, 417
    somatotropina coriónica humana, 424
    unidad fetoplacentaria, 425
Fenilalanina, 138
  hidroxilasa, 138
Fenilcetonuria, 138
Feniletanolamina-N-metil transferasa, 138
Fenotipo, 529
Feocromocitoma, 342
Feromonas, 223
Ferroportina 1, 459
Fertilina, 423
Fertilización, 423–424
Fetal
  circulación, 582
    cambios, 584
  corteza suprarrenal, 338
  hemoglobina, 525
  respiración, 582–583
Feto, hemoglobina en, 525–526
Fibra, tipos, 102
Fibrilaciones, 104
Fibrina, 531–532
  monómero, 532
Fibrinógeno, 530
Fibrinolisina, 533
Fibrinolítico, sistema, 533
Fibroblastos, factor de crecimiento, 91
Fibrosos, astrocitos, 80
Fick
  ley de difusión de, 5
  método directo, 513
  principio de, 513, 574
Fiebre, 285–286
Filamentos intermedios, 35–36
Filamentosa, actina, 36
Filancia, 414
Filtración, 49
  fracción, 647
  hendiduras, 640
Finales comunes, vías, 164
Fisiológico
  cortocircuito, 602
  espacio muerto, 600
  temblor, 160, 161
Flácida, parálisis, 244
Flácido, tono muscular, 163
Flato, 473
Floculonodular, lóbulo, 257
Flujo
  global, 571
  limitado por, 548, 601
Flujos, 96
Fluoxetina, 137
Focal
  complejos de adhesión, 37
  principal, distancia, 186
Focales, crisis convulsivas. *Véase* Parciales, crisis convulsivas
Folicular, fase, 412
Folículo, hormona estimulante del, 279, 377
Folículos, 302
Folistatinas, 409
Forzada, capacidad vital, 593
Fosfatasas, 51
Fosfato, compuestos de alta energía, 8
Fosfato, reloj de, 51
Fosfatúrica, acción, 368
Fosfocreatina, 102–103
Fosfodiesterasa, 56, 111
Fosfoinositol, 3-cinasa, 321
Fosfolipasa A, 28
Fósforo, 365
  metabolismo, 364–365
Fotópica, visión, 185
Fotorreceptor, mecanismo, 190–193
    bases iónicas de los potenciales fotorreceptores, 190
    compuestos fotosensibles, 190
    melanopsina, 192
    nueva síntesis de monofosfato de guanosina cíclico, 192
    pigmentos de conos, 192
    procesamiento de información visual en la retina, 192–193
    respuestas eléctricas, 190
    rodopsina, 190–192
Fotorreceptores, 150
Fotosensibles, compuestos, 190
Fototerapia, 527
Fóvea central, 182
Frank–Starling, ley de, 515
Frío, receptores, 168
Frío y mentol, receptor sensitivo 1, 168
Fuerza
  generaciones de, en músculo liso, 112
  músculos esqueléticos, 105–106
Fuerza–duración, curva, 85
Funcional
  capacidad residual, 595
  hipoglucemia, 333
Funciones de los nervios renales, 644
Fungiformes, papilas, 223
Fusión, 198
  crítica, frecuencia, 197

G
G, proteína, receptores acoplados, 54
G, proteínas, 50, 53–54
Galactosemia, 23
Gametogénesis, 392, 402–406
Ganglionares, células, 182
Gas
  intestinal, 473
  transporte en los pulmones, 609–624
Gaseoso, intercambio, en pulmones, 600–602
    composición del aire alveolar, 601
    difusión a través de membrana alveolocapilar, 601–602
    muestreo de aire alveolar, 600–601
Gases, 145
  propiedades, 588
Gástrica
  fosa, 432
  motilidad, 473
  secreción, 431
Gástrica, motilidad por segmento específico, 471–473
    aerofagia, 473
    boca, 471
    deglución, 471
    esfínter esofágico inferior, 471–473
    esófago, 471
    gas intestinal, 473
    masticación, 471

Gástrico, vaciamiento, 473
Gastrina, 443
  péptido liberador de, 448
Gastrocólico, reflejo, 477
Gastroileal, reflejo, 475
Gastrointestinal
  circulación, 449
  hormonas, 443
  motilidad, 469–478
    actividad eléctrica, 470
    aerofagia, 473
    boca, 471
    colon, 475–478
    complejo motor migratorio, 470–471
    defecación, 476–478
    deglución, 471
    esfínter esofágico inferior, 471–473
    esófago, 471
    estómago, 473–475
    gas intestinal, 473
    gástrica, 473
    intestinal, 475
    intestino delgado, 475–476
    masticación, 471
    mezcla, 470
    patrones de motilidad, 469–471
      específicos por segmento, 471–473
    peristalsis, 469–470
    regulación, 470
    segmentación, 470
    tiempo de tránsito en el colon, 476
    vaciamiento gástrico, 473
    vómito, 473–475
Gefirina, 130
Gen, 11
Generador, 83
  potencial, 151
    fuente de, 151–152
Genes, activación, 540–541
Genético, varón, 392
Génicas, mutaciones, 11
Geniculado
  cuerpo lateral, 184
  cuerpo medial, 211
Geniculocalcarino, haz, 184
Genoma, 11
Genotipo, 529
Germinal, 671
  enzima convertidora de angiotensina, 404
Gestágenos, 419
Gibbs–Donnan, ecuación, 7
Ginecomastia, 427
Glaucoma, 182
  ángulo abierto, 182
  cierre angular, 182
Gliales, células, 79–80
    factor neurotrófico derivado de, 91
Glicentina, 328
  polipéptido relacionado, 328
Glicina, 142
Globina, 523
Globo pálido, 249–250
Globosos, núcleos, 254
Globular, actina, 36
Globulina, 530
Glomerular, filtración, 639, 645–647
    cambios, 647
    control, 646
    fracción de filtración, 647
    índice, 645
    medición, 645
    normal, 646
    permeabilidad, 646
    presión hidrostática, 647
    presión osmótica, 647
    sustancias usadas para medirla, 645
    tamaño del lecho capilar, 646
Glomérulos, 256
Glomerulotubular, equilibrio, 652
Glomo, 628
Glotis, 594
Glucagon, 315, 328–330, 448
  acción, 329
  índices molares insulina-glucagon, 330
  metabolismo, 329
  polipéptidos similares, 1 y 2, 328
  química, 328–329
  regulación de secreción, 329–330
Glucagon 1, polipéptido similar a, 328
Glucocinasa, 20
Glucocorticoide
  aldosteronismo remediable con, 356
  cinasa regulada por, 355
  retroalimentación, 354
  secreción, 351–354
    capacidad de respuesta suprarrenal, 352
    efecto de ACTH suprarrenal, 352
    función de ACTH, 351–352
    química de ACTH, 352
    respuesta al estrés, 353–354
    retroalimentación glucocorticoide, 354
    ritmo circadiano, 352–353
Glucocorticoides, 250, 337, 343, 347, 350–351, 371
  acción permisiva, 349
  células sanguíneas, 350
  efectos
    antialérgicos, 351
    antiinflamatorios, 351
    fisiológicos, 349–350
    patológicos, 350–351
  insuficiencia suprarrenal, 349
  mecanismo de acción, 349
  metabolismo, 347
    del agua, 349
    intermedio, 349
  órganos linfáticos, efecto en, 350
  reactividad vascular, 349
  receptores, relación de mineralocorticoides con, 355
  resistencia al estrés, 350
  secreción de ACTH, 349
  síndrome de Cushing, 350–351
  sistema nervioso, 349
  unión, 346–347
Glucogénesis, 20
Glucogénicos, compuestos, 18
Glucogenina, 21
Glucógeno, sintasa, 21
Glucogenólisis, 20
Glucólisis, 20
  aeróbica, 103
Gluconeogénesis, 20
Gluconeogénicos, compuestos, 18
Glucosa
  función amortiguadora, 481
  polipéptido insulinotrópico dependiente de, 446
  tolerancia, 321–323
  transportadores, 318
Glucosa oral, prueba de tolerancia, 322
Glucosa/galactosa, malabsorción, 453
Glucosilación avanzada, productos finales, 334
Glucosilfosfatidilinositol, anclas, 33
Glucuronil transferasa, 483–484
Glutamato, 135, 140, 175, 577
  descarboxilasa, 141
  receptores, 141
Glutámica, deshidrogenasa, 681
Glutaminasa, 681
Golgi
  aparato, 40, 42
  células, 256
  órgano tendinoso, 162
Gonadales, globulina de unión con esteroides, 407
Gónadas, 391–428
  anomalías
    cromosómicas, 396–397
    función ovárica, 422–423
    función testicular, 410
    hormonales, 397–398
    menstruales, 422–423
  anticoncepción, 422
  antígeno prostático específico, 406
  aparato reproductor
    femenino, 411–427
    masculino, 402–410
  ausencia de rechazo al injerto fetal, 424
  barrera hematotesticular, 402–403
  cambios
    cíclicos en cuello uterino, 414
    durante el coito, 414
    endocrinos, 424
    mamarios cíclicos, 414
  caracteres sexuales secundarios, 407–408
    femeninos, 418
  ciclo
    control del, 421
    del estro, 415
    menstrual, 411–415
    ovárico, 411–412
    uterino, 412–413
    vaginal, 414
  ciclos anovulatorios, 413–414
  componentes hipotalámicos, 420–421
  control de función
    ovárica, 420–422
    testicular, 409–410
  criptorquidia, 410
  cromatina sexual, 392–393
  cromosomas, 392
    sexuales, 392
  desarrollo
    cerebral, 396
    gonadal, 394
    mamario, 426
  diferenciación sexual, 392–400
    anormal, 396–398
  efectos
    anabólicos, 408
    de retroalimentación, 421
  embarazo, 423–426
  embriología
    de aparato reproductor humano, 394–396
    de genitales, 394–396
  erección, 405–406
  espermático, desarrollo, 404
  espermatogénesis, 403–404
  estrógenos
    ambientales, 418
    sintéticos, 418
  estructura, 402
  eyaculación, 406
  fertilización, 423–424
  función endocrina testicular, 406–409
  gametogénesis, 402–406
  género cromosómico, 392–393
  genitales femeninos, 417
  ginecomastia, 427
  glándulas mamarias, 417
  gonadotropina coriónica humana, 424
  gonadotropinas hipofisarias, 400–402
  hipogonadismo masculino, 410

Gónadas (*cont.*)
  hormonas, 427
    ováricas, 416–420
    placentarias, 425
  implantación, 423–424
  indicadores de ovulación, 414–415
  infertilidad, 424
  inhibinas, 409–410
  iniciación de lactancia después del parto, 427
  lactancia, 426–427
  mecanismo de acción, 408–409, 418–419
  menopausia, 400
  menstruación normal, 413
  metabolismo, 407
  órganos endocrinos, 417
  ovulación refleja, 421–422
  parto, 425–426
  precocidad sexual, 399–400
  producción testicular de estrógenos, 409
  prolactina, 400–402
  pubertad, 398–400
  relaxina, 420
  retroalimentación esteroide, 410
  secreción, 407, 417, 419
    de prolactina, 401–402
  semen, 405
  sistema nervioso central, 417
  somatotropina coriónica humana, 424
  temperatura, 405
  testosterona, 406–407
  transporte, 407
  tumores secretores de andrógenos, 410
  unidad fetoplacentaria, 425
  vasectomía, 406
Gonadotropina, hormona liberadora, 280
Gota, 11
Gotas, 194
Graaf, folículo de, 412
Gracilis, 173
Granulares, células, 221, 254
Granulocitos, 63–65, 522
  factor estimulador de colonias de, 65
  y macrófagos, factor estimulador de colonias de, 65
Grasa
  absorción, 457–458
  derivados, 327
  digestión, 457
  metabolismo, 382
    en diabetes, 323–324
  parda, 24, 283
Grasos, ácidos, 23–29
    oxidación y síntesis, 23
Gravedad, efecto en la circulación, 544
Grelina, 384, 448
Grises, ramas comunicantes, 263
GTPasa, proteínas activadoras, 53
GTPasas pequeñas, 53
Guanilil ciclasa, 57
Guanilina, 448
Guanina, factores de intercambio, 53
Gustativas
  células, 223
  papilas, 223
Gustducina, 226
Gusto
  discriminaciones de intensidad, 226
  modalidades, 224
  transducción, 224–226

H

Habituación, 291
Habla, 289–300
  cercenada, 258
Haldane, efecto, 612
Hartnup, enfermedad, 456
Havers
  canales, 371
  sistemas, 371
Haz de His, 489
Haz de Kent, 501
Hefaestina, 459
Helicotrema, 205
Hem, 459, 523, 610
Hematócrito, 542
Hematoencefálica, barrera, 80, 572–574
    desarrollo, 574
    función, 574
    órganos circunventriculares, 573–574
    penetración de sustancias al cerebro, 572–573
Hematotesticular, barrera, 402–403
Hemianopsia, 198
Hemibloqueo, 497
Hemidesmosoma, 38
Hemisferios, especialización complementaria, 295–296
Hemodiálisis, 660
Hemoglobina, 523, 614
  feto, 525–526
  reacciones, 523–525
  síntesis, 526
Hemoglobina A, 323, 523
Hemoglobina F, 525
Hemolítica, enfermedad del recién nacido, 530
Hemolíticas, reacciones a la transfusión, 528
Hemopoyéticas, células primordiales, 522
Hemosiderina, 459
Hemostasia, 531–535
  anticoagulantes, 535
  mecanismo de coagulación, 531–533
  mecanismos de anticoagulación, 533–535
  respuesta a la lesión, 531
Hemostático, tapón, 531
Henderson Hasselbach, ecuación, 4
Henle, asa de, 640
Heparina, 533
Hepática, circulación, 480–481
Hepatolenticular, degeneración, 252
Heridas, cicatrización, 75–77
    lesión local, 75–76
    respuesta sistémica a la lesión, 76
Hering–Breuer, reflejos, 632
Hermafroditismo verdadero, 396
Herméticas, uniones intercelulares, 38
Hernia central, 249
Herring, cuerpos, 278
Heterocigótico, 529
Heteróloga, desensibilización, 130
Heterométrica, regulación, 515
Heterónimo, 198
Heterotriméricas, proteínas G, 53
Hexocinasa, 20
Hexosa-monofosfato, derivación, 20
Hexosas, 19, 23
Hibridación *in situ*, histoquímica con, 129
Hidrocefalia
  externa, 571
  interna, 571
Hidrofílico, 32
Hidrófobo, 32
Hidropesía fetal, 530
Hidrostática, presión, gradiente de presión, 548
Hidroxiapatitas, 371
Hidroxicolecalciferoles, 365–367
Hidroxiesteroide, deshidrogenasa, 345
    tipo 2, 355
Hidroxilasa α, **345**
Hierro, 458–459
  anemia por deficiencia, 527
Hígado, 479–488
  anatomía funcional, 479–480
  bilis, 482–483
  circulación hepática, 480–481
  detoxificación, 481–482
  funciones, 481–485
  glucuronil transferasa, 484
  ictericia, 483–484
  metabolismo, 481–482
    excreción de amoniaco, 484–485
    excreción de bilirrubina, 483
  síntesis de proteínas plasmáticas, 482
Hiperactivos, reflejos de estiramiento, 244
Hiperaldosteronismo, 359
Hiperalgesia, 168, 169
Hipercalciemia, 250
  neoplasia maligna, 370
  osteolítica local, 370
Hipercalciuria, 250
Hipercapnia, 622, 630
Hipercinéticos, trastornos, 252
Hiperglucemia, 323
  efectos, 323
Hipergonadotrópico, hipogonadismo, 410
Hipernatriemia, 276
Hiperopía, 187
Hiperosmia, 222
Hiperosmolar, coma, 324
Hipertensión, 340
Hipertensora, modalidad, 346
Hipertonía, 244
Hipertónicas, soluciones, 6
Hipertonicidad, 163
Hipertónico, líquido, 653
Hipervariable, regiones, 74
Hipervitaminosis A, 466
Hipervitaminosis D, 466
Hipervitaminosis K, 466
Hipo, 633
Hipocalciémica, tetania, 364
Hipocampo, 292–293
Hipocapnia, 623
Hipocetonémica, hipoglucemia, 26
Hipocinética, 252
Hipocretina, 237
Hipoestesia, 222
Hipofisaria
  insuficiencia, 388–389
    causas, 389
    glándulas endocrinas, 388
    metabolismo del agua, 389
    sensibilidad a la insulina, 389
  secreción, 277–279
    biosíntesis, 277–278
    neuronas magnocelulares, actividad eléctrica, 278
    oxitocina, 277, 279
    receptores para vasopresina, 279
    reflejo de expulsión de leche, 279
    secreción, 277–278
    transporte intraneuronal, 277–278
    vasopresina, 277, 279
Hipofisarias, gonadotropinas, 400–402
Hipófisis anterior
  hormonas, 279–280
  secreción, 279–282
    clínicas, implicaciones, 282
    control hipotalámico, 280
    hormonas, 279–280
      hipofisotrópicas, 280–282
    importancia, 282
Hipófisis, glándula, 274–275, 377–390
    acciones
      directas, 384
      indirectas, 384

    - anatomía macroscópica, 378
    - anomalías en el pigmento, 379–380
    - biosíntesis, 378–381
    - coloración de la piel, 379–380
    - concentraciones plasmáticas, 381
    - control
      - hipotalámico de la secreción, 384
      - periférico de la secreción, 384
    - crecimiento, 382
      - de recuperación, 387–388
    - efectos hormonales, 386–387
    - especificidad por especies, 381
    - estímulos que afectan la secreción de hormona del crecimiento, 384–385
    - fisiología del crecimiento, 385–388
    - función de la nutrición, 385–386
    - glándulas endocrinas, 388
    - histología, 378
    - hormona del crecimiento, 380–385
      - receptores para, 381–382
    - insuficiencia hipofisaria, 388–389
    - metabolismo
      - agua, 389
      - carbohidratos, 382
      - electrólitos, 382
      - grasa, 382
      - proteínas, 382
    - morfología, 378
    - periodos de crecimiento, 386
    - proopiomelanocortina, 378–380
    - química, 380–381
    - sensibilidad a insulina, 389
    - somatomedinas, 382–384
    - tipos celulares, 378
    - unión, 381
- Hipofisotrópicas, hormonas, 280–282
- Hipofunción, corticosuprarrenal, 359–360
- Hipogeusia, 226
- Hipoglucemia, 326, 332–333
  - conciencia de, 333
- Hipogonadismo
  - hipergonadotrópico, 410
  - hipogonadotrópico, 282, 410
- Hipomenorrea, 423
- Hipoperfusión, hipoxia, 621
- Hipopotasiemia, 319
- Hipoproteinemia, 531
- Hiporreflexia, 244
- Hiporreninémico, hipoaldosteronismo, 360
- Hiposmia, 222, 282
- Hipotalámica, función, 275
- Hipotalámico, control, 280
- Hipotalámicos, componentes, 420–421
- Hipotálamo, 273–277
  - conexiones
    - aferentes, 273–274
    - eferentes, 273–274
  - factores que regulan el consumo de agua, 277
  - función
    - autonómica, 275–276
    - hipotalámica, 275
  - hipófisis, 274–275
  - sed, 276
- Hipotalamohipofisario, haz, 274
- Hipotermia, 286
- Hipotonía, 244, 257
- Hipotónicas, soluciones, 6
- Hipotónico, líquido, 653
- Hipotónicos, músculos, 163
- Hipoxia, 616–617, 621–622
  - aclimatación, 618–619
  - hipóxica, 617–619
  - histotóxica, 617, 621
  - presión barométrica, 617–618
  - síntomas hipóxicos, 618
  - tratamiento con oxígeno, 621–622
- Hipóxica, hipoxia, 617, 619–620
    - derivaciones venoarteriales, 620
    - ventilación y perfusión, desequilibrio entre, 620
- His, haz, electrograma, 496
- Histamina, 137–138, 168, 238
- Histaminasa, 138
- Histéresis, ciclo, 599
- Hística
  - calicreína, 566
  - renina-angiotensina, sistemas, 672
- Hístico, activador plasminógeno, 533
- Hísticos, macrófagos, 65
    - sistema, 65
- Histocompatibilidad, complejo mayor, 71
- Histonas, 11
- *HLA-G*, 424
- HMG-CoA, reductasa, 27
- Holter, monitor, 496
- Homeostasis, 58–59
- Homeotérmico, 283
- Homóloga, desensibilización, 130
- Homométrica, regulación, 515
- Homónimo, 198
- Homúnculo, 175
- Horizontales, células, 182
- Hormona, lipasa sensible a, 27
- Hormonales
  - anomalías, 397–398
  - funciones, regulación hipotalámica, 273–288
      - aferentes, 285
      - biosíntesis, 277–278
      - conexiones aferentes del hipotálamo, 273–274
      - consumo de agua, factores reguladores, 277
      - control hipotalámico, 280
      - efectos de vasopresina, 279
      - fiebre, 285–286
      - función autonómica, 275–276
      - función hipotalámica, 275
      - glándula hipófisis, 274–275
      - hipotálamo, 273–277
      - hipotermia, 286
      - hormonas de la adenohipófisis, 279–280
      - hormonas hipofisotrópicas, 280–282
      - implicaciones clínicas, 282
      - importancia, 282
      - mecanismos reguladores de temperatura, 285
      - neuronas magnocelulares, actividad eléctrica, 278
      - oxitocina, 277, 279
      - pérdida de calor, 284–285
      - producción de calor, 283–284
      - receptores para vasopresina, 279
      - reflejo de expulsión de leche, 279
      - regulación de temperatura, 282–286
      - secreción, 277–278
        - adenohipófisis, 279–282
        - neurohipófisis, 277–279
      - sed, 276
      - temperatura corporal normal, 283
      - transporte intraneuronal, 277–278
      - vasopresina, 277, 279
- Hormonas, 443, 446
  - cáncer, 427
  - células enteroendocrinas, 443
  - colecistocinina, 443–446
  - gastrina, 443
  - motilina, 447
    - inhibidor gástrico, 446
    - intestinal vasoactivo, 447
  - regulación sistémica, 566–567
  - secretina, 446
  - somatostatina, 447–448
- Horripilación, 284
- Humana
  - gonadotropina coriónica, 424
  - somatotropina coriónica, 424
- Humano, lactógeno placentario, 424
- Humor acuoso, 182
- Humoral
  - hipercalciemia, por neoplasia maligna, 370
  - inmunidad, 70
- Huntingtina, 252
- Huntington, enfermedad de, 252
- Huso, sensibilidad, 160

I

- Ictericia, 483–484
- Idiopáticas, epilepsias, 233
- Idioventricular, ritmo, 497
- Imagen por resonancia magnética, funcional, 576
- Imágenes, mecanismos formadores de, 186–189
    - acomodación, 188–189
    - anomalías, 187–188
      - frecuentes en mecanismo formador de imágenes, 187–188
    - principios de óptica, 186–187
    - reflejos pupilares, 189
- Imidazolina, 139
- Implantación, 424
- Implícita, memoria, 290
- Importinas, 40
- *In vitro*, fertilización, 424
- Inactivos, capilares, 549
- Incompleta, tetania, 101
- Incompleto, bloqueo cardiaco, 497
- Incontinencia por sobreflujo, 662
- Indirecta, inhibición, 121
- Inervación
  - extrínseca, 442, 448–449
  - no colinérgica, no adrenérgica, 590
  - recíproca, 121, 161–162, 625
  - de vasos
    - sanguíneos, 556
    - renales, 643
- Inespecífica, colinesterasa, 135
- Inespecífico, sistema, 231
- Infección, 63–78
- Inferior, esfínter esofágico, 471–473
- Inferiores, neuronas motoras, 243, 244
- Inflamación, 63–78, 90
  - cicatrización de heridas, 75–77
  - lesión
    - local, 75–76
    - respuesta sistémica a la, 76
- Inflamatoria, respuesta, 64
- Inflamatorio, dolor, 168
- Infranodal, bloqueo, 497
- Inhibición directa, 121
- Inhibidor central, estado, 165
- Inhibidores
  - potenciales de la unión, 125
  - potenciales postsinápticos, 117–120
  - sistemas, organización, 122–123
- Inhibina, 404, 409
- Inhibina B, 392
- Inicial
  - calor, 104
  - segmento, 80, 121
- Inmunidad, 67–74
  - adquirida, 70
  - base genética de diversidad del sistema inmunitario, 73–74

Inmunidad (*cont.*)
  células B, 72–73
    de memoria, 71
  células T, 71
  citocinas, 67–69
  desarrollo del sistema inmunitario, 70–71
  generalidades, 67
  inmunoglobulinas, 73
  innata, 69–70
  presentación de antígeno, 71–72
  receptores de células T, 72
  reconocimiento de antígeno, 71
  sistema del complemento, 69
Inmunitarias, células efectoras, 63–66
    factores estimulantes de colonias de macrófagos, 65
    granulocitos, 64–65
    linfocitos, 65–66
    mastocitos, 65
    monocitos, 65
Inmunitarias, invasión de células, 90
Inmunitario
  desarrollo del sistema, 70–71
  sistema, base genética de la diversidad, 73–74
Inmunoglobulinas, 72–73
Inmunohistoquímica, 129
Inmunosimpatectomía, 90
Innata, inmunidad, 65, 67, 69–70
Inositol, trifosfato, 54–56
    receptor, 110
Inotrópica, acción, 514
Inotrópico, efecto, 556
Insensible, pérdida de agua, 284
Inspiración, 591–593
Inspiratoria, volumen de reserva, 593
Inspiratorios, músculos, 594
Insuficiencia, 513
Insulina, 315, 371
  deficiencia, 321–325
    acidosis, 324
    cambios en el metabolismo proteínico, 323
    coma, 324
    efectos
      deficiencia intracelular de glucosa, 323
      hiperglucemia, 323
    metabolismo
      colesterol, 324
      grasa en diabetes, 323–324
    tolerancia a la glucosa, 321–323
  diabetes mellitus dependiente de, 334
  efectos, 318–320
  estructura, 316–317
  exceso, 325–326
    mecanismos compensadores, 325–326
  factor de crecimiento I semejante a, 91, 382
  factor de crecimiento II semejante a, 382
  preparaciones, 319
  secreción, 326–327
    células B, cambios a largo plazo en las respuestas de, 328
    derivados de grasa, 327
    efecto de nervios autonómicos, 327–328
    efectos de concentración plasmática de glucosa, 326–327
    hormonas intestinales, 328
    monofosfato de adenosina cíclico, 327
    proteína, 327
  sensibilidad, 389
Insulina, actividad no suprimible similar a, 318
Insulina-glucagon, proporciones molares, 330
Insulinoma, 332
Integración, 247
Integrales, proteínas, 32
Integrinas, 38
Intensidad, 152, 195, 209
Intercaladas, células, 641
Intercalados, discos, 106
Intercelular, comunicación, 50–58
    calcio intracelular como segundo mensajero, 52
    diacilglicerol, 54–56
    estimulación de transcripción, 51–52
    factores de crecimiento, 57–58
    guanilil ciclasa, 57
    mecanismos de diversidad de las acciones del calcio, 53
    mensajeros químicos, 50–51
    monofosfato de adenosina cíclico, 56
    producción de cAMP por adenilil ciclasa, 56–57
    proteínas G, 53–54
    proteínas para unión con calcio, 52–53
    receptores acoplados con proteínas G, 54
    receptores para mensajeros químicos, 50
    segundos mensajeros, 54–56
    trifosfato de inositol, 54–56
Intercelulares, conexiones, 38–39
Intercortical, transferencia de memoria, 292
Interiorización, 50
Interleucinas, 67
Intermedia, lipoproteínas de densidad, 27
Intermitente, claudicación, 170
Interno
  esfínter uretral, 661
  oído, 205
Internodales, vías auriculares, 489
Interpuesto, núcleo, 254
Intersticial, líquido, 2
    equilibrio, 548
    volumen, 550–552
Intestinal
  gas, 473
  líquido, 440–442
Intestinales, hormonas, 328
Intestino delgado, 475
  motilidad intestinal, 475
  tiempo de tránsito, 476
Intracelular
  calcio, como segundo mensajero, 52
  deficiencia de glucosa, 323
    efectos, 323
  líquido, 2
Intracraneal, presión, 575
Intrafusales, fibras, 158
Intralaminares, núcleos, 229
Intramembranoso, hueso, formación, 371
Intraneuronal, transporte, 277–278
Intrauterinos, dispositivos, 422
Intrínseco, sistema, 532
Intrones, 11
Involutiva, osteoporosis, 374
Iones, distribución, 96
Iónica, composición de la sangre, 503–504
Iónicas, bases para potenciales en los fotorreceptores, 190
Iónicos
  conductos, 33, 45–47
    neuronas mielinizadas, 85
  flujos, 96
    durante potenciales de acción, 85
Ionotrópicos, receptores, 141
Iris, 181
Irradiación del estímulo, 164
Irritación, receptores, 632
Ishihara, cartas de, 196
Islote
  estructura celular, 316
  hormonas de células de, 330–331
    islotes pancreáticos, organización de los, 331
    polipéptido pancreático, 331
    somatostatina, 330–331
Isocápnica, amortiguación, 636
Isoformas, 102, 108
Isohídrico, principio, 4
Isomaltasa, 452
Isométrico, 101
Isotónico, 6, 101
Isovolumétrica, contracción ventricular, 508
Isquémica, hipoxia, 617
Izquierda, bloqueo de rama, 497

J
Jadeo, 284
Juvenil, diabetes, 334

K
K, complejos, 234
Kallmann, síndrome de, 282
Kayser–Fleischer, anillos de, 252
Kernícterus, 530, 574
Kety, método de, 574–575
Kilocaloría, 460
Korotkoff, ruidos, 545
Kupffer, células de, 480
Kussmaul, respiración de, 324

L
Laberinto, 205
  óseo, 205
  reflejos de corrección, 215
Lactancia, 426–427
  desarrollo mamario, 426
  efecto en los ciclos menstruales, 427
  ginecomastia, 427
  inicio después del parto, 427
Lactasa, 452
Láctica, acidosis, 324
Lactosa, 452
Lagrimal
  conducto, 185
  glándula, 185
Lambert–Eaton, síndrome de, 126
Lámina basal, 34
Laminar, flujo, 540
Laminares, cuerpos, 597
Lamininas, 38
Laplace, ley de, 542–543
Largo plazo, memoria a, 290, 293
Latente, periodo, 88
Lateral
  inhibición, 153, 193
  presión, 545
Laterales, espacios intercelulares, 640, 648
Latido
  cardiaco, 489–506
  volumen por, 514
Leche
  expulsión, 279
  reflejo de expulsión, 279
Lecitina-colesterol, aciltransferasa, 27
Lemnisco medio, 153, 173
  sistema, 173
Lenguaje, 295—298
  especialización complementaria de los hemisferios en comparación con “dominancia cerebral”, 295–296
  fisiología, 296–297
  trastornos, 297–298

Lenticular, núcleo, 250, 252
Lento, dolor, 168
Lentos, potenciales postsinápticos, 121
Leucemia, factor inhibidor, 91
Leucocitos, 522–523
  plaquetas, 523
Leucotrienos, 28
Leuencefalina, 144
Levodopa, 254
Lewy, cuerpos de, 254
Ley de energías nerviosas específicas, 153–155
Ley de proyección, 155
Leydig, células intersticiales de, 402
Libres, ácidos grasos, 323
    metabolismo, 27
Ligandos, 33
Ligeras, cadenas, 73
Lineal, aceleración, 215–216
Linfa, 535
  flujo, 521–554
Linfangiogénesis, 539
Linfática, circulación, 550
    volumen de líquido intersticial, 551–552
Linfáticos, 538, 643
Linfedema, 552
Linfocitos, 63, 65–66, 523
Lípidos, 23–29, 457–458
  absorción de grasa, 457–458
  ácidos grasos de cadena corta en el colon, 458
  desintegración, 103
  digestión de grasa, 457
  esteatorrea, 457
  transporte, 24, 26–27
  unidos con, 33
Lipoproteínas, lipasa, 26
Lipoproteínas de alta densidad, 27
Lipoxinas, 28
Lisérgico, ácido, dietilamida del, 137
Lisilbradicinina, 566
Lisina vasopresina, 277
Liso, músculo, 93, 125–126
    actividad eléctrica, 110
    anatomía, 125
    base molecular de la contracción, 110–111
    función de la inervación al, 112
    generación de fuerzas, 112
    inervación, 112
    morfología, 109–112
    plasticidad, 112
    potenciales de la unión, 125–126
    relajación, 111–112
    tipos, 109–110
Lisosomas, 34–35
Lisosómico, enfermedades por almacenamiento, 35
Local
  lesión, 75–76
  respuesta, 86
Locomotor, patrón, generadores, 249
Lou Gehrig, enfermedad de. *Véase* Amiotrófica, esclerosis lateral
Lown–Ganong–Levine, síndrome de, 501
Lútea, fase, 412
Lúteas, células, 412
Luteinizante
  hormona, 279, 377
  hormona liberadora de hormona, 280
Luteólisis, 421
Luz, adaptación, 197

M
M, células, 456
Macrófagos, 63
  factor estimulador de colonias, 65
Macroheterogeneidad, 443
Mácula, 206
  densa, 641, 652, 673
  lútea, 182
Macular sin lesión, zona, 198
Magnética, imagen por resonancia, 82
Magnocelulares, neuronas, actividad eléctrica, 278
Maligna, hipertermia, 286
Maltasa, 452
Maltosa, 452
Maltotriosa, 452
Mamarias, glándulas
    cambios cíclicos, 414
    desarrollo, 426
Manosa, vía de unión con lectina, 69
Manubrio, 203
Marcapaso
  anómalo, 497
  implantado, 497–498
  potenciales, 491–492
Martillo, 203
  hidráulico, pulso en, 512
Masculino
  aparato reproductor, 402–410
    acciones, 407
    anomalías en la función testicular, 410
    antígeno prostático específico, 406
    barrera hematotesticular, 402–403
    caracteres sexuales secundarios, 407–408
    control de función testicular, 409–410
    criptorquidia, 410
    desarrollo de espermatozoides, 404
    efecto de la temperatura, 405
    efectos anabólicos, 408
    erección, 405–406
    espermatogénesis, 403–404
    estructura, 402
    eyaculación, 406
    función endocrina testicular, 406–409
    gametogénesis, 402–406
    hipogonadismo masculino, 410
    inhibinas, 409–410
    mecanismo de acción, 408–409
    metabolismo, 407
    producción testicular de estrógenos, 409
    química, 406–407
    retroalimentación esteroide, 410
    secreción, 407
    semen, 405
    transporte, 407
    tumores secretores de andrógeno, 410
    vasectomía, 406
  hipogonadismo, 410
  seudohermafroditismo, 397
Masculinos, caracteres sexuales secundarios, 407
Masiva, contracción, 476
Masivo, reflejo, 250
Masticación, 471
Mastocitos, 63, 65, 137
Matriz, 250
Máxima, ventilación voluntaria, 593
Máximo, índice metabólico, 462
Mayer, ondas, 562
Mecánicos, nociceptores, 167
Mecanorreceptores, 150
Media, presión, 544
Medial
  lóbulo temporal, 292–293
  tallo encefálico, vías, 246–247
Medio, oído, 203–205
Mediocolicular, descerebración, 247
Médula espinal, 121
  lesión, 247, 250
Médula ósea, 522
Medulares suprarrenales, hormonas, 338–342
    catecolaminas, 338–340
    dopamina, efectos, 342
    médula suprarrenal, sustancias secretadas, 340
    noradrenalina, efectos, 340–342
Megacariocitos, 523
Meiosis, 13
Meissner, corpúsculos, 150
Melaninas, 379
Melanocitos, 379
Melanóforos, 379
Melanopsina, 192
Melanotropina 1, 379
Melanotropinas, 379
Melatonina, 238–239
Membrana
  permeabilidad, 45–46
  potencial, 8
  proteínas de transporte, 45–46
Membranoso, laberinto, 205
Memoria, 289–300
  bases nerviosas, 290–291
  células B de, 70–72
  células T de, 70
  formas, 290
  funcional, 290, 292
Menarquía, 398
Ménière, enfermedad de, 216
Menopausia, 400
Menorragia, 423
Mensajero, ácido ribonucleico, 13
Mensajeros, primeros, 51
Menstruación, 411
Menstrual, ciclo, 411–415
    anomalías, 422–423
    cambios
      cuello uterino, 414
      durante el coito, 414
      mamarios, 414
    ciclo
      del estro, 415
      ovárico, 411–412
      uterino, 412–413
      vaginal, 414
    ciclos anovulatorios, 413–414
    efecto de la lactancia, 427
    indicadores de ovulación, 414–415
    menstruación normal, 413
Merkel, células de, 150
Merosina, 96
Mesangiales, células, 640
Mesocortical, sistema, 140
Mesocorticales, neuronas dopaminérgicas, 179
Metaarteriolas, 537
Metabólica común, reserva, 18
Metabólica
  acidosis, 615–616, 684
    alcalosis, 615–616
  alcalosis, 616, 684
  teoría de autorregulación, 563
Metabólicas, miopatías, 98
Metabólico
  índice, 459–460
    factores que lo afectan, 461–462
    medición, 461
  síndrome, 334–335
Metabolismo, 102–104, 109, 318, 459–463
Metabotrópicos, receptores, 141
Metahemoglobina, 524, 621
Metahipofisaria, diabetes, 328
Metatiroidea, diabetes, 328
Metencefalina, 144
Metilenedioxianfetamina, 137
Metrorragia, 423
Meynert, núcleo basal de, 293
Mezcalina, 137
MGluR4, 226

- Miastenia grave, 126
- Micción, 639–664
- Micelas, 439, 457
- Micelio, contracción crítica, 440
- Microfilamentos, 35–36
- Microglia, 80
  - activación, 90
- Microheterogeneidad, 443
- Micropliegues, células, 456
- Microsomas, 32
- Microtúbulos, 35
  - centros organizadores, 37
- Mielina, 82
- Mieloperoxidasa, 64
- Mientérico, plexo, 269, 448
- Mifepristona, 419
- Migratorio, complejo motor, 470–471
- Minerales
  - absorción, 458–459
  - requerimientos, 464
- Mineralocorticoides, 337, 343, 354–356
  - acciones, 354–355
  - efecto de suprarrenalectomía, 356
  - equilibrio de sal, 359
  - excreción de sodio, 355–356
  - mecanismo de acción, 355
  - suprarrenalectomía, 356
- Miniatura en placa terminal, potencial, 124
- Miocárdica, contractilidad, 515–517
- Miocardio, infarto de, 502–503
- Mioepiteliales, células, 279
- Miogénica, teoría de autorregulación, 563
- Mioglobina, 611
- Mioneural, unión, 123
- Miopía, 187
- Miosina, 37
  - fosfatasa de cadena larga, 110
- Miosina II, 94
- Miotonía, 98
- Miraculina, 226
- Miristoladas, proteínas, 33
- Mitocondrias, 34
- Mitógeno, proteína cinasa activada por, 52
- Mitógeno-1B, proteína activada por, 130
- Mitrales, células, 220
- Modalidad, 152
- Modiolo, 206
- Mohosas, fibras, 255
- Molas, 2
- Molecular, mimetismo, 75
- Moleculares
  - bloques de construcción, 10–15
    - ácido
      - desoxirribonucleico, 11–13
      - ribonucleico, 13–15
    - ácidos nucleicos, 10–11
    - meiosis, 13
    - mitosis, 13
    - nucleósidos, 10–11
    - nucleótidos, 10–11
    - replicación, 13
  - motores, 37
- Monoaminas, 130, 134–138
  - acetilcolina, 134–135
    - receptores, 135–136
  - colinesterasas, 135
  - histamina, 137–138
  - receptores serotoninérgicos, 137
  - serotonina, 136–137
- Monocitos, 63, 65, 523
- Monocromatos, 196
- Monofosfato
  - de adenosina cíclico, 56, 327
    - proteína de unión con elemento de respuesta, 56
  - de guanosina cíclico, 57, 112
    - síntesis nueva, 192
- Monogliceroles, 24
- Monosacáridos, 19
- Monosinápticos
  - arcos, 157
  - reflejos, 157–164
    - conexiones centrales de fibras aferentes, 160
    - control de descarga de neurona motora γ, 161
    - efectos de la descarga de neurona motora γ, 160–161
    - estructura de husos musculares, 158–159
    - función de husos musculares, 160
    - inervación recíproca, 161–162
    - reflejo de estiramiento inverso, 162–163
    - tono muscular, 163
- Monóxido de carbono, 564
  - intoxicación, 621
- Monro–Kellie, doctrina, 575
- Morfina, 177–178
- Mosaicismo, 396
- Motilidad gastrointestinal, 469–478
  - actividad eléctrica, 470
  - aerofagia, 473
  - boca, 471
  - colon, 475–478
  - complejo motor migratorio, 470–471
  - defecación, 476–478
  - deglución, 471
  - esfínter esofágico inferior, 471–473
  - esófago, 471
  - estómago, 473–475
  - gas intestinal, 473
  - intestino delgado, 475
  - masticación, 471
  - mezcla, 470
  - motilidad
    - colon, 475–476
    - gástrica, 473
    - intestinal, 475
  - patrones, 469–471
    - por segmento específico, 471–473
  - peristalsis, 469–470
  - regulación, 470
  - segmentación, 470
  - vaciamiento gástrico, 473
  - vómito, 473–475
- Motilidad, patrones, 469–471
  - actividad eléctrica, 470
  - complejo motor migratorio, 470–471
  - mezcla, 470
  - peristalsis, 469–470
  - regulación, 470
  - segmentación, 470
- Motilina, 447
- Motivacional–afecto, 176
- Motora, unidad, 104–105
- Movimiento, descomposición, 258
- Movimientos
  - oculares rápidos, sueño, 234–235
  - suaves de búsqueda, 199
- Multiunitario, músculo liso, 109
- Muscarínicas, acciones, 135
- Muscarínicos colinérgicos, receptores, 135
- Muscular
  - atrofia, 244
  - bomba, 549–550
  - distrofia, 98
    - Becker, 98
    - Duchenne, 98
  - fibra, correlación entre longitud y tensión, 109
  - sacudida, 97
  - tono, 163
- Musculares
  - husos, 158–159
    - función, 160
  - longitud y tensión, correlación entre, 109
- Músculo, 93–114
  - actividad eléctrica, 110
  - bases moleculares de la contracción, 97–100, 110–111
  - características eléctricas, 96
  - carbohidratos, desintegración de, 103
  - complejo distrofina-glucoproteína, 96
  - correlación entre longitud y tensión muscular, 109
  - desintegración de lípidos, 103
  - distribución iónica, 96
  - efectos de desnervación, 104
  - electromiografía, 105
  - estriaciones, 95–96
  - fenómenos eléctricos, 96
  - flujos, 96
    - iónicos, 96
  - fosfocreatina, 102–103
  - fuentes energéticas, 102–104
  - fuerza de músculos esqueléticos, 105–106
  - función de la inervación del músculo liso, 112
  - generaciones de fuerza, músculo liso, 112
  - isoformas, 108
  - longitud de fibra muscular, 109
  - mecánica corporal, 106
  - mecanismo de deuda de oxígeno, 104
  - membrana en reposo, 106
  - metabolismo, 102–104, 109
  - morfología del músculo
    - cardiaco, 106
    - esquelético, 93–96
    - liso, 109–112
  - músculo esquelético, 96
  - organización, 93–94
  - plasticidad del músculo liso, 112
  - potenciales de acción, 106
  - producción de calor en el músculo, 104
  - propiedades
    - del músculo esquelético en el organismo intacto, 104–106
    - eléctricas, 106–107
    - mecánicas, 107–109
  - relación entre longitud y tensión muscular, 102
  - relación entre longitud y tensión, velocidad de contracción, 102
  - relajación, 111–112
  - respuesta contráctil, 96–102, 107–108
  - rigor, 104
  - sacudida muscular, 97
  - sistema sarcotubular, 96
  - suma de contracciones, 101–102
  - tipos, 109–110
    - de contracción, 100–101
    - de fibras, 102
  - unidad motora, 104–105
- Mutaciones puntuales, 11
- Muy baja densidad, lipoproteínas de, 26

N

- N,N-dimetiltriptamina, 137
- NADPH, oxidasa, 64
- Narcolepsia, 237
- Nariz, fibras de dolor, 223
- Natriuréticas, hormonas, 566, 674
- Natriurético, péptido
  - receptores, 675–676
  - tipo B, 674
  - tipo C, 675
- Naturales, linfocitos citolíticos, 69
- Navaja de muelle, efecto, 163
- Nefrógena, diabetes insípida, 59, 668
- Nefrona, 640–642

Negativa, selección, 71
Neoespinotalámico, haz, 176
Neonato, enfermedad hemolítica, 530
Nernst, ecuación, 7
Nervios, 79–92
  cambios en la excitabilidad, 86–87
  células gliales, 80
  conducción, 83–88
    antidrómica, 88
    ortodrómica, 88
    saltatoria, 87–88
  crecimiento neuronal, 91
  electrogénesis de, potencial de acción, 87
  elementos celulares en el sistema nervioso central, 80–93
  erectores, 405
  excitación, 83–88
  flujos iónicos durante el potencial de acción, 85
  ley de todo o nada, 85–86
  mixtos, propiedades, 88
  neuronas, 80–92
    mielinizadas, 85
  neurotrofinas, 89–91
  nivel de activación, 86
  potencial de membrana en reposo, 83–85
  potenciales de acción, 86–87
    bifásicos, 88
  potenciales electrotónicos, 86
  propiedades de nervios mixtos, 88
  receptores, 90
  respuesta local, 86
  soporte trófico de neuronas, 89–90
  tipos y función de fibras nerviosas, 88–89
  transporte axónico, 82–83
Nerviosa, comunicación, 50
Nerviosas
  hormonas, 277
  terminaciones, 125–126
    anatomía, 125
    potenciales de la unión, 125–126
  tipos y función de fibras, 88–89
Nervioso, factor de crecimiento, 83
Nerviosos, impulsos, 83
Neto, flujo, 5
Neumotáxico, centro, 627
Neurexinas, 117
Neuroactivos, esteroides, 146
Neurocinina B, gen, 143
Neuroesteroides, 146
Neurofibrilares, mechones, 294
Neurofisina, 277
Neurogénesis, 293
Neuroglucopénicos, síntomas, 325
Neurohemáticos, órganos, 573
Neurolépticos, fármacos, 252
Neurológica, exploración, 155
Neuromoduladores, 129–148
Neuromuscular, unión, 115, 123
Neurona motora
  inferior, lesión, 104
  superior, lesión, 163
Neuronas motoras γ, 158
  descarga de
    control, 161
    efectos, 160–161
Neuronas, 79–92
  apoyo trófico, 89–90
Neuropático, dolor, 168, 169
Neuropéptido Y, 145
Neuropéptidos, 130
Neurosecreción, 277
Neurotransmisores, 129–148
Neurotrofinas, 89–91, 250
  acciones, 90–91
  apoyo trófico de neuronas, 89–90
  crecimiento neuronal, 91
  receptores, 90
Neutra, grasa, 24
Neutrófilos, 63, 523
Nicotínicas, acciones, 135
Nicotínicos
  acetilcolina, receptores, 126
  colinérgicos, receptores, 135
Nictalopía, 191
Nicturia, 660
Nigroestriado, sistema, 140
Nistagmo, 215
Nítrico, óxido, 112, 563–564
    sintasa, 405
N-metil-D-aspartato, receptores, 141
No adrenérgicas, neuronas, 138
No comunicante, hidrocefalia, 571
No condicionado, estímulo, 292
No constitutiva, vía, 43
No convulsiva, crisis, 233
No declarativa, memoria, 290
No dependiente de insulina, diabetes mellitus, 334
No esenciales, aminoácidos, 15
No iónica, difusión, 6, 681
No mielinizadas, fibras, 82
No sindromática, sordera, 214
Nocicepción, 168
Nociceptivos, estímulos, 164
Nociceptores, 150, 167–168
  sensibles a sustancias químicas, 167
Nocturnos, terrores, 237
Noradrenalina, 138, 237, 265–266, 337
Normal
  frecuencia cardiaca, 497
  menstruación, 413
  presión sanguínea arterial, 546
  ritmo sinusal, 497
Nuclear
  colecentelleografía, 486
  complejos de poros, 40
  factor, 76
  factor κ B, 52
  fibra de bolsa, 158
  fibra de cadena, 158
  membrana, 40
Nucleicos, ácidos, 454–457
Núcleo, haz solitario, 224
Nucléolo, 40
Nucleosoma, 40
Nuevas, células cerebrales, 293
Nutrición, 463–466
  componentes dietéticos, 463
  consumo calórico, distribución, 463–464
  efecto en el crecimiento, 385–386
  requerimientos minerales, 464
  vitaminas, 464–466

O

Obesidad, 334–335
Ocludina, 38
Oclusión, 123, 164
Ocular, columnas de dominio, 194
Oculares, movimientos, 199
    colículo superior, 199
Oculocardiaco, reflejo, 499
Oculomotor, nervio, 189
Odorante, proteínas de unión, 223
Odorantes, receptores, 219
Oído
  externo, 203–205
  interno, 205
  medio, 203–205
Ojo fantasma, síndrome, 176
Olfateo, 223
Olfato, discriminación, 221–222
Olfatoria
  cintilla lateral, 221
  corteza, 221
Olfatorias, neuronas sensitivas, 219
Olfatorio
  epitelio, 219–220
  núcleo, anterior, 221
  tubérculo, 221
Olfatorios
  glomérulos, 220
  umbrales, 221–222
Olfatorios, bulbos, 220–221
Oligoclonales, bandas, 82
Oligodendrocitos, 80
Oligomenorrea, 423
Oliguria, 660
Oliva inferior, 161
Olivococlear, paquete, 211
Oncogenes, 43
Oncótica, presión, 49, 531
Ondas lentas, sueño de, 234
Oocito secundario, 412
Opioides, péptidos, 143–144
Opsina, 190
Opsonización, 64
Óptica, 186–187
  cintilla, 184
  papila, 182
Ópticas, vías, lesiones, 198
Óptico
  nervio, 184
  quiasma, 184
Ópticos, reflejos de corrección, 215
Orexina, 237
Organelos, 31
Órgano de Corti, 205–206
Órgano vascular de la lámina terminal, 276, 573
Orientación
  columnas, 194
  espacial, 216
Orina
  acidificación, 679–687
  flujo, 645
Ortodrómica, conducción, 88
Oscilación γ, 234
Oscuridad, adaptación, 197
Ósea
  conducción, 210
  enfermedad, 373–374
  médula, 522
Óseo, crecimiento, 371
Osmolal plasmática, concentración, 6
Osmolalidad, aumentada, 654
Osmolaridad, 5
Osmoles, 5
Ósmosis, 5–6
Osmótica
  diuresis, 656
  gradiente de presión, 548
  presión, 5
Osmóticos, estímulos, 666–667
Osteoblastos, 371
Osteoclastos, 371
Osteonas, sistemas, 371
Osteopetrosis, 373
Osteoporosis, 351, 373
  involutiva, 374
Osteoprotegerina, 372
Otoconia, 206, 216
Otolítico, órgano, 206
Otolitos, 206
Oval, ventana, 203
Ovárica, función, 422–423
    anomalías, 422–423
      menstruales, 422–423

Ovárica, función (*cont.*)
    anticoncepción, 422
    ciclo, control del, 421
    componentes hipotalámicos, 420–421
    control, 420–422
      anticoncepción, 422
      control del ciclo, 421
      efectos de la retroalimentación, 421
      hipotalámicos, componentes, 420–421
      ovulación refleja, 421–422
    efectos de la retroalimentación, 421
    ovulación refleja, 421–422
Ováricas, hormonas, 416–420
    acciones, 419
    caracteres sexuales secundarios femeninos, 418
    estrógeno
      ambiental, 418
      sintético, 418
    genitales femeninos, 417
    glándulas mamarias, 417
    mecanismo de acción, 418–419
    órganos endocrinos, 417
    química, 416, 418–419
    relaxina, 420
    secreción, 417, 419
    sistema nervioso central, 417
Ovárico, ciclo, 411–412
Ováricos, síndrome de hiperestimulación, 401
Ovulación, 412
  indicadores, 414–415
Oxidación, 8
Oxidasas, 35
Oxidativa
  desaminación, 18
  fosforilación, 10, 34
Oxidativa, vía directa, 20
Oxifílicas, células, 367
Oxigenación, 610
Oxígeno
  aporte a los tejidos, 609–610
  consumo, 576–577, 645
    cardiaco, 519
  curva de disociación de hemoglobina, 610
  mecanismo de deuda, 104
  transporte, 609–611
Oxihemoglobina, 523
Oxínticas, células. *Véase* Parietales, células
Oxintomodulina, 328
Oxitocina, 277, 279, 377

P

P, factor, 170
P450c11, 345
P450c11AS, 345
P450c17, 345
P450scc, 344
P460c21, 345
Pacini, corpúsculos de, 150–151, 155
Paclitaxel, 35
Paleoespinotalámico, haz, 176
Palestesia, 155
Palidotomía, 254
Palmitoilado, 33
Palmitoiletanolamida, 145
Páncreas, 315–336
  acidosis, 324
  biosíntesis, 317–318
  cambios
    a largo plazo en respuestas de células B, 328
    en metabolismo de proteínas, 323
  catecolaminas, 331–332
  coma, 324
  concentración de glucosa plasmática, 326–327
  deficiencia
    de glucosa intracelular, 323
    de insulina, 321–325
  derivados de grasa, 327
  diabetes
    mellitus, 333–334
    tipo 2, 334–335
  ejercicio, 331
  estructura de células del islote, 316
  exceso de insulina, 325–326
  glucagon, 328–330
  glucocorticoides suprarrenales, 332
  hiperglucemia, 323
  hipoglucemia, 332–333
  hormona de crecimiento, 332
  hormonas
    de células del islote, 330–331
    intestinales, 328
    tiroideas, 332
  insulina, 316–320
    secretada, 318–320
  insulina-glucagon, proporciones molares, 330
  islotes pancreáticos, 331
  mecanismo de acción, 320–321
  metabolismo, 318, 329
    carbohidrato, 331–332
    colesterol, 324
    grasa en diabetes, 323–324
  monofosfato de adenosina cíclico, 327
  nervios autonómicos, 327–328
  obesidad, 334–335
  polipéptido pancreático, 331
  preparaciones de insulina, 319
  proteína, 327
  receptores de insulina, 921
  regulación de secreción, 329–330
    de insulina, 326–328
  relación con potasio, 319
  secreción, 317–318
  síndrome metabólico, 334–335
  somatostatina, 330–331
  tipos de diabetes, 334
  tolerancia a la glucosa, 321–323
  transportadores de glucosa, 318
Pancreático
  jugo
    composición, 435–436
    secreción, regulación de, 436
  polipéptido, 315, 331
Pancreáticos, islotes, organización, 331
Pancreatitis aguda, 436
Papilas, 223
  foliadas, 223
Paracelular, vía, 38, 648
Paracrina
  comunicación, 50
  mediadores liberados de manera, 442
Paracrinas, hormonas, 443
Paradójico, sueño, 234
Parafoliculares, células, 370
Paraganglios, 338
Parageusia, 226
Paralelas, fibras, 255
Parálisis
  agitante, 253–254
  flácida, 244
Paraquiasmáticos, núcleos, 236
Parasimpática, descarga colinérgica, 268–269
Parasimpático, 261
Parasomnias, 237
Paratiroidea
  hormona, 363, 367
  proteína relacionada con la hormona, 369
Paratiroides, glándulas, 367–370
    acciones, 368
    anatomía, 367
Parche, pinza de, 45
Parche invertido, 45
Parcial, presión, 588
Parciales, crisis convulsivas, 232
Parietal
  corteza, 245
  lóbulo, 243
  vía, 195
Parietales, células, 431
Parkinson, enfermedad de, 253–254
Parotiditis, 33
Paroxística, taquicardia, 498
    auricular, con bloqueo, 499
    ventricular, 500
Parto, inicio de lactancia después de, 427
Pasiva, tensión, 102
Patológico, dolor, 168
Pedúnculo
  inferior, 254
  medio, 254
Penacho, células, 220
Pendred, síndrome de, 214
Pendrina, 303
Pentosas, 19
Penumbra, 135
Pépticas, células, 431
Peptídicos, enlaces, 16
Péptido YY, 448
Péptidos, 16, 448–449
Pequeña, proteína G, 42, 53
Percepción profunda, 188
Perforaciones, 537
Perforinas, 69
Perfusión
  efectiva, presión, 539
  limitada, 601
Pericárdico, saco, 510
Pericardio, 510
Pericentriolar, material, 37
Pericitos, 538, 640
Periférica
  presión venosa, 550
  utilización, disminución, 322
Periféricas, proteínas, 32
Periférico, reflejo quimiorreceptor, 562
Periféricos
  quimiorreceptores arteriales, 562
  receptores de enzodiazepina, 142
Periglomerulares, células, 221
Perilinfa, 205
Perimetría, 197
Perinuclear, cisternas, 40
Periódica, respiración, 634
Periódico, movimiento, de extremidades, trastorno, 237
Peristalsis, 469–470, 475
Peritubulares, capilares, 642
Permeable, epitelio, 648
Permisiva, acción, 349
Peroxinas, 35
Peroxisoma, receptores activados por proliferación de, 35
Peroxisomas, 32, 35
Persistente, hipoglucemia hiperinsulinémica, del lactante, 327
Peyer, placas de, 73
pH limitante, 680
PHM-27, 447
Piebaldismo, 380
Piel, coloración, 379–380
Piernas inquietas, síndrome, 237
Pigmentario, epitelio, 182

Pigmento, anomalías, 379–380
Pilares, células, 205
Pineal
    arena, 238
    glándula, 238
Pinocitosis, 43
Piramidal, lóbulo, 302
Piriforme, corteza, 221
Pirimidina, transmisores, 145
Pirina, 286
Pituicitos, 378
Placa terminal, potencial, 124
Placenta, 582
    circulación, 581–584
Placer, centro cerebral, 179
Plano temporal, 212, 296
Plaquetaria, agregación, 74
Plaquetas, 74–75, 523
    factor activador, 74
    factor de crecimiento derivado, 74, 91
Plasma, 530–531
    hipoproteinemia, 531
    osmolalidad y enfermedad, 6
    proteínas plasmáticas, 530–531
    sanguíneo, 2
    verdadero, 682
Plasmática
    actividad de renina, 671
    aspartato aminotransferasa, 18
    calicreína, 566
    concentración de glucosa, efectos, 326–327
    membrana, 32
    triyodotironina, 305
Plasmáticas
    células, 70, 72
    concentraciones, hormona de crecimiento, 381
    proteínas, 530–531
        síntesis, 482
Plasmáticos, lípidos, 24–27
Plasmina, 533
Plasminógeno, sistema, 533
Plasticidad, 112
Pletismografía, 539
Pletismógrafo, 539
Plomo, tubo de, rigidez, 253
Podocitos, 640
Poiquilotérmico, 282
Poiseuille–Hagen, fórmula de, 541–542
Polar
    primer cuerpo, 412
    segundo cuerpo, 412
Polidipsia, 668
Polimodales, nociceptores, 167
Polimorfonucleares, leucocitos, 63
Polipéptido YY, 331
Polipéptidos, 16, 144–145
Polisinápticos, reflejos, 157, 163–164
        fraccionamiento, 164
        importancia del reflejo de retiro, 164
        oclusión, 164
        reflejo de suspensión, 163
Poliubiquitinación, 18
Poliuria, 660, 668
Pontino, haz, 246
Pontogeniculooccipitales, espigas, 235
Porta, vasos hipofisarios, 275
Portadores, 33, 46
Poscarga, 515
Posdescarga, 164
Posextrasistólica, potenciación, 516
Posganglionar, neurona, 262
Poshiperpolarización, 85
Posición, agnosia de, 155
Posictal, periodo, 233
Positrones, tomografía por emisión de, 289, 576
Posterior, hipófisis, 573
Posteriores, neuronas hipotalámicas, 238
Postetánica, potenciación, 291
Postsináptica
    célula, 115
    densidad, 116
    inhibición, 121
        médula espinal, 121
Postsináptico
    potencial excitador lento, 266
    potencial excitador rápido, 266
Postura, 241–260
    sistemas reguladores, 247
Potasio, 319
Potenciación a largo plazo, 141, 291
Potencial
    diferencia de, 83
    inverso, 120
Potencial de acción, generación de, en neurona postsináptica, 121
pp39mos, 412
Prandial, consumo de líquido, 276
Pre-Bötzinger, complejo, 626
Precalicreína, 566
Precapilares, esfínteres, 537
Precarga, 515
Precoz
    seudopubertad, 348, 399
    tardía, pubertad, 399–400
        precocidad sexual, 399–400
Preganglionar, neurona, 262
Prematuro, latido, 498
Premenstrual, síndrome, 423
Premotora, corteza, 243, 245
Preópticas, 238
Prepotencial, 491
Prepotente, 164
Preproinsulina, 317
Preprooxifisina, 278
Prepropresofisina, 277
Prepro-PTH, 367
Preprorrenina, 670
Presbiacusia, 213
Presbiopía, 189
Presináptica
    célula, 115
    facilitación, 122
    inhibición, 122
Presinápticas, terminaciones, 80
Presinápticos, receptores, 130
Presión
    alta, sistema, 543
    final, 544
    sanguínea, medición, 544–545
    venosa central, 549–550
Prestina, 211
Prevertebrales, ganglios, 263
Primaria
    amenorrea, 400, 422
    corteza
        motora, 243–245
        visual, 184
    insuficiencia suprarrenal, 360
Primario
    hiperaldosteronismo, 359
    plexo, 275
Primarios, colores, 196
Primarios, potenciales evocados, 232
Primeros mensajeros, 51
Primordiales, folículos, 411
Principal
    eje, 186
    foco, 186
Principales, células, 354, 641
Proarrítmico, 501
Procariotas, 32
Procedimiento, memoria de, 290
Prodinorfina, 144
Proencefalina, 144
Proenzimas, 454
Profundo, dolor, 169
Progenitoras, células, 522
Progestacionales, agentes, 419
Progesterona, 392, 418–419
Progestinas, 419
Proglucagon, fragmento mayor, 328
Programada, muerte celular, 42
Progresiva, motilidad, 404
Proinsulina, 318
Prolactina, 280, 377, 400–402
    hormona
        inhibidora, 280
        liberadora, 280
    secreción, 401–402
Proliferativa, fase, 412
Prolongación, reacción, 163
Prolongada, depresión, 291
Promotor, 11
Proopiomelanocortina, 144, 378–380
    anomalías del pigmento, 379–380
    biosíntesis, 378–379
    coloración de la piel, 379–380
Properdina, vía, 69
Propiocepción, 158
Propioceptores, 632–633
ProPTH, 367
Prorrenina, 670
Prosopagnosia, 298
Prostaciclina, 563
Prostaglandina, sintasas G/H, 28
Prostaglandinas, 28, 146, 405
    farmacología, 28
Próstata, 402
Prostático, antígeno específico, 406
Proteasomas, 18, 72
Proteína, 16–17, 327, 454–457
    absorción, 455–457
    cinasa A, 56
    cinasa C, 55
    desintegración, 18
    digestión, 454–455
    metabolismo, 323, 382
        cambios, 323
    síntesis, 17
    unión, 305–306
Proteínas, 614
    grado I, 464
    grado II, 464
    ligadoras PB2, 130
Protodiástole, 509
Protones, bomba, 35
Protooncogenes, 43
Protoplásmicos, astrocitos, 80
Proximal, túbulo contorneado, 640
Prurito, 168
Psilocina, 137
PTHrP, 369–370
Pubarquia, 398
Pubertad, 398–400
    inicio, 398–399
Puertos individuales, 46
Pulmón, 590–591
    anatomía, 588–591
    bronquios, 590
    flujo sanguíneo, 590–591
    sistema respiratorio, 588
    vías respiratorias, 588–590
Pulmonar
    circulación, 590, 602–604

Pulmonar, circulación (*cont.*)
    flujo, 602
    gravedad, 602–603
    índice ventilación/perfusión, 603
    presión, 602
    regulación del flujo sanguíneo pulmonar, 603–604
    reservorio pulmonar, 603
    vasos sanguíneos pulmonares, 602
    volumen, 602
  quimiorreflejo, 632
  ventilación, 593
Pulmonar, función, 587–608
    bronquios, 590
    circulación pulmonar, 602–604
    cuantificación de fenómenos pulmonares, 588
    difusión a través de la membrana alveolocapilar, 601–602
    distensibilidad pulmonar, pared torácica, 595–596
    espacio muerto, 599–600
    espiración, 591–593
    factor surfactante, 597–598
    flujo, 602
      sanguíneo, 590–591, 599
    funciones
      endocrinas pulmonares, 605–606
      metabólicas pulmonares, 605–606
    gases, propiedades, 588
    glotis, 594
    gravedad, 602–603
    índices ventilación/perfusión, 603
    inspiración, 591–593
    intercambio gaseoso en pulmones, 600–602
    mecanismos de defensa pulmonares, 605
    muestreo de aire alveolar, 600–601
    músculos respiratorios, 594
    pared torácica, 595–596
    presión, 602
    presiones parciales, 588
    regulación del flujo sanguíneo pulmonar, 603–604
    reservorio pulmonar, 603
    respiración, 591–600
    sistema respiratorio, 588, 605–606
    tensión superficial alveolar, 596–597
    tono bronquial, 594–595
    trabajo respiratorio, 598–599
    vasos sanguíneos pulmonares, 602
    ventilación, 599
      desigual, 599–600
    vías respiratorias, 588–590
    volumen, 602
    volúmenes pulmonares, 593–594
Pulmonares
  mecanismos de defensa, 605
  volúmenes, 593–594
Pulmones, funciones metabólicas, 605–606
Pulso
  oxímetro, 588
  presión, 544
Pulso en martillo hidráulico, 512
Punto
  ciego, 182
  rebasado, 258
Puntos correspondientes, 198
Pupila, 181
Pupilar, reflejo a la luz, 189
Pupilares, reflejos, 189
Purina, 145
Purkinje
  células de, 254
  sistema, 489
Putamen, 249

Q
QT largo, síndrome, 214, 501
Quelantes, agentes, 535
Quilomicrón, remanentes, 26
Quilomicrones, 26
Químico
  control, de la respiración, 627
  gradiente, 5, 46
Químicos, transmisores, 145–146
Quimiocinas, 64, 69
Quimiorreceptora, zona de activación, 475
Quimiorreceptores, 150, 219, 627
Quimiotaxis, 64
Quimo, 475

R
Radiación, 284
Radicales libres, 64
Radiofrecuencia, ablación con catéter, vías de reentrada, 501–502
Radionúclidos, 579
Raloxifeno, 418
Ramas blancas comunicantes, 263
Rampas, 205
  media, 205
  timpánica, 205
  vestibular, 205
Ranvier, nodos, 82
Rápido, dolor, 168
Rasgos, detectores, 194
Rathke, saco, 378
Rayleigh, concordancia de, 197
Reacción, tiempo, 160
Reactiva, hiperemia, 579, 581
Rebote, fenómeno de, 258
Recaptación, 132
Receptiva, relajación, 473
Receptivo, campo, 152
Receptor potencial, 151
Receptores, 33, 90, 130–132, 139, 184
  adaptación
    lenta, 153, 632
    rápida, 153, 632
  sensitivos, clasificación, 149–150
  vías respiratorias, pulmones, 632
Reclutamiento
  unidades motoras, 105, 164
  unidades sensitivas, 155
Recompensa, centro cerebral, 179
Recuperación, calor de, 104
Reducción, 8
Reductasa, deficiencia, 397
Reentrada, vías, ablación con catéter de radiofrecuencia, 501–502
Referido, dolor, 170–171
Refleja
  distrofia simpática, 169
  ovulación, 421–422
Reflejo, arco, 157
Reflejo tendinoso profundo, 159
Reflejos, 157–166
  conexiones centrales de fibras aferentes, 160
  control de descarga de la neurona motora γ, 161
  descarga de la neurona motora γ, 160–161
  estados inhibidores, 165
  estímulo, 164
    adecuado, 164
  estructura de husos musculares, 158–159
  excitadores centrales, 165
  fraccionamiento, 164
  función de husos musculares, 160
  importancia del reflejo de retiro, 164
  inervación recíproca, 161–162
  monosinápticos, 158–164
  oclusión, 164
  polisinápticos, 163–164
  propiedades, 164–165
    de los reflejos, 164–165
  reflejo
    estiramiento, 158–164
    inverso de estiramiento, 162–163
    retiro, 163–164
  tono muscular, 163
  vía final común, 164–165
Refracción, 186
Refractario, periodo, 87
    absoluto, 87, 108
    relativo, 87
Regional, flujo sanguíneo, 645
Registro celular completo, 45
Regulación en ascenso, 50
Regulada, vía, 43
Reguladores
  elementos, 11
  específicos del receptor para estrógeno, 418
  de señalización de proteínas G, 54
Regurgitación, 513
Relajación
  calor, 104
  presión, curva, 595
Relajada, configuración, 610
Relaxina, 392
Renal
  acidosis tubular, 660
  circulación, 643–645
  compensación, 616
  flujo plasmático, 643
  función alterada, 659–660
    acidosis, 660
    capacidad concentradora, pérdida de, 660
    metabolismo anómalo del sodio, 660
    uremia, 660
  presión intersticial, 643
  umbral, 650
Renal, función, 639–664
    acidosis, 660
    acuaporinas, 652
    anatomía funcional, 640–643
    asa de Henle, 653
    autorregulación del flujo sanguíneo renal, 644–645
    cambios, 647
    cápsula, 643
    circulación renal, 643–645
    concentración de orina, 657
    consumo de oxígeno, 645
    control, 646
      reflejo, 662
    desaferentación, 662
    desnervación, 662
    diuresis
      de agua, 658
      osmótica, 656
    diuréticos, 659
    efectos humorales, 658
    eliminación de agua libre, 657
    equilibrio glomerulotubular, 651–652
    esteroides corticosuprarrenales, 657–658
    excreción
      agua, 658–659
      potasio, 659
      sodio, 657–658
    filtración glomerular, 645–647
    flujo sanguíneo, 643–644
      regional, 645
    fracción de filtración, 647
    función
      renal alterada, 659–660
      tubular, 647–657

    funciones de nervios renales, 644
    inervación de vasos renales, 643
    intoxicación por agua, 658–659
    linfáticos, 643
    llenado, 661
    mecanismo de contracorriente, 654–656
    mecanismos, 657
      de transporte de glucosa, 650
    medición de índice de filtración glomerular, 645
    metabolismo anómalo de sodio, 660
    nefrona, 640–642
    normal, 646
    pérdida de habilidad concentradora, 660
    permeabilidad, 646
    presión
      hidrostática, 647
      osmótica, 647
      vasos renales, 644
    reabsorción
      glucosa, 650
      sodio, 648–649
      tubular, secreción, 648
    regulación del flujo sanguíneo renal, 644
    retroalimentación tubuloglomerular, 651–652
    sección de médula espinal, 662
    sustancias a medir, 645
    tamaño del lecho capilar, 646
    transporte
      ácido *p*-aminohipúrico, 651
      activo secundario, 650–651
      de agua, 652
    túbulo
      distal, 653
      proximal, 652–653
    túbulos colectores, 653–654
    uremia, 660
    vaciamiento, 661–662
    vasos sanguíneos, 642–643
    vejiga, 661–662
Renales, hidrogeniones, 679–686
    acidosis metabólica, 684
    alcalosis metabólica, 684
    amortiguación, 683
    cambios del pH en las nefronas, 681
    compensación renal, 683–684
    derivaciones unipolares, 492–494
    equilibrio de hidrogeniones, 682–683
    excreción de bicarbonato, 681
    factores que afectan la secreción de ácido, 681
    nomograma de la curva de Siggaard–Andersen, 684–686
    reacción con amortiguadores, 680
    secreción de amoniaco, 680–681
Renina, 337, 670
  concentración plasmática, 671
  secreción, 673–674
  sustrato, 670
Renina–angiotensina, sistema, 670–674
Renorrenal, reflejo, 643
Renshaw, célula de, 163
Replicación, 13
Repolarización, 85
Reposo, potencial de membrana, 83–85
Representación, hemisferio de, 295
Reproductor, aparato, 391–428
    anomalías
      cromosómicas, 396–397
      función ovárica, 422–423
      función testicular, 410
      hormonales, 397–398
      menstruales, 422–423
    anticoncepción, 422
    antígeno prostático específico, 406
    aparato reproductor
      femenino, 411–427
      masculino, 402–410
    ausencia de rechazo del injerto fetal, 424
    barrera hematotesticular, 402–403
    cambios
      cíclicos en el cuello uterino, 414
      durante el coito, 414
      endocrinos, 424
      mamarios cíclicos, 414
    caracteres sexuales secundarios, 407–408
      femeninos, 418
    ciclo
      del estro, 415
      menstrual, 411–415
      ovárico, 411–412
      uterino, 412–413
      vaginal, 414
    ciclos anovulatorios, 413–414
    componentes hipotalámicos, 420–421
    control de la función
      ovárica, 420–422
      testicular, 409–410
    control del ciclo, 421
    criptorquidia, 410
    cromatina sexual, 392–393
    cromosomas, 392
      sexuales, 392
    desarrollo
      cerebral, 396
      espermatozoides, 404
      gonadal, 394
      mamario, 426
    diferenciación sexual, 392–400
      anómala, 396–398
    efectos
      anabólicos, 408
      de retroalimentación, 421
    embarazo, 423–426
    embriología
      aparato reproductor humano, 394–396
      genitales, 394–396
    erección, 405–406
    espermatogénesis, 403–404
    estrógeno
      ambiental, 418
      sintético, 418
    estructura, 402
    eyaculación, 406
    fertilización, 423–424
    función endocrina testicular, 406–409
    gametogénesis, 402–406
    género cromosómico, 392–393
    ginecomastia, 427
    gonadotropina coriónica humana, 424
    gonadotropinas hipofisarias, 400–402
    hipogonadismo masculino, 410
    hormonas, 427
      ováricas, 416–420
      placentarias, 425
    implantación, 423–424
    indicadores de ovulación, 414–415
    infertilidad, 424
    inhibinas, 409–410
    inicio de lactancia después del parto, 427
    lactancia, 426–427
    mecanismo de acción, 408–409, 418–419
    menopausia, 400
    menstruación normal, 413
    metabolismo, 407
    ovulación refleja, 421–422
    parto, 425–426
    precocidad sexual, 399–400
    producción testicular de estrógeno, 409
    prolactina, 400–402
    pubertad, 398–400
      precoz, tardía, 399–400
      tardía, ausente, 400
    química, 406–407
    relaxina, 420
    retroalimentación esteroidea, 410
    secreción, 407, 417, 419
      prolactina, 401–402
    semen, 405
    somatotropina coriónica humana, 424
    temperatura, 405
    transporte, 407
    tumores secretores de andrógeno, 410
    unidad fetoplacentaria, 425
    vasectomía, 406
Residual
  hendidura, 378
  volumen, 593
Resistencia, 539, 596
  vasos, 543
Resonador, 210
Respiración, 591–600, 625–638
  aferentes de propioceptores, 632–633
  ahogamiento, 634
  anomalías respiratorias, 634
  asfixia, 634
  cambios en
    equilibrio acidobásico, 629
    tejidos, 636–637
  componentes respiratorios de reflejos viscerales, 633
  control
    nervioso, 625–627
    químico, 627–631
  cuerpos
    aórticos, 628–629
    carotídeos, 628–629
  curva de respuesta al dióxido de carbono, 631
  dióxido de carbono
    efecto de hidrogeniones en la respuesta al, 631
    efectos de hipoxia en la curva de respuesta del, 631
    respuestas ventilatorias al, 630
  distensibilidad pulmonar, pared torácica, 595–596
  efecto de hidrogeniones en respuesta al dióxido de carbono, 631
  efectos
    del ejercicio, 634–637
    respiratorios de estimulación de barorreceptor, 633
  equilibrio acidobásico, respuestas ventilatorias, 629
  espacio muerto, 599–600
  espiración, 591–593
  estornudo, 632
  externa, 587
  factor surfactante, 597–598
  falta de oxígeno, respuesta ventilatoria, 630–631
  fatiga, 637
  flujo sanguíneo, 599
  glotis, 594
  influencias
    no químicas, 632–634
    pontinas, 627
    vagales, 627
  inspiración, 591–593
  interna, 587
  músculos respiratorios, 594
  pared torácica, 595–596
  pausa respiratoria, 631
  periódica, 634
  punto de quiebre para, 631

Respiración (*cont.*)
  quimiorreceptores en el tallo encefálico, 629
  receptores en vías respiratorias, pulmones, 632
  regulación de actividad respiratoria, 627
  respuestas ventilatorias al dióxido de carbono, 630
  sistemas
    bulbares, 626
    de control, 625–626
  sueño, 634
  tensión superficial alveolar, 596–597
  tolerancia al ejercicio, 637
  tono bronquial, 594
  tos, 632
  trabajo respiratorio, 598–599
  ventilación, 599, 634–636
    desigual, 599–600
  volúmenes pulmonares, 593–594
Respiratoria
  acidosis, 615, 629, 681, 683
  alcalosis, 615, 629, 683
  compensación, 616, 684
  descarga, 64
Respiratorio
  cociente, 461
  espacio muerto, 593
  generador de patrón de control, 626
  índice de intercambio, 461
  volumen por minuto, 593
Respiratorios
  cuantificación de fenómenos, 588
  músculos, 594
Respuesta dinámica, 158
Reticulada, parte, 250
Reticular
  formación, 229–231
  lámina, 205
  sistema activador, 231
Retículo, 40
  endoplásmico, 40
Reticuloendotelial, sistema, 65
Reticuloespinal bulbar, haz, 246
Retina, 181–194
  mecanismos, 196–197
Retinal, 190
Retineno-1, 191
Retinoles, 190
Retiro
  hemorragia por, 417
  reflejo de, 163–164
    oclusión, 164
Retraso central, 160
Retroalimentación
  negativa, proceso, 85
  positiva, ciclo, 85
Retrógrada, amnesia, 290
Retrógrado, transporte, 82
Reverberación, circuitos, 163
RH, grupo, 530
Rianodina, receptor, 100
Ribonucleico, ácido. *Véase* Ribonucleicos, ácidos
    polimerasa, 13
    ribosómico, 13
Ribonucleicos, ácidos, 13, 40
Ribosomas, 32, 40
Ritmo α, 233–234
Ritmo β, 233–234
Ritmo δ, 234
Ritmo γ, 233–234
Ritmo θ, 234
Riva–Rocci, manguito de, 545
Rodilla, sacudida, 159
Rodopsina, 190–192
Roja
  médula, 522
  reacción, 580
Roncha, 581
Rotatoria, aceleración, 214–215
Rotuliano, reflejo, 158
Roxina, prealbúmina de unión con, 305
Rubroespinal, haz, 247
Rueda dentada, rigidez, 253
Ruedo, movimiento, 498
Ruffini, corpúsculos, 150
Ruido
  cuarto, 512
  segundo, 512
  tercer, 512

S

Sacádicos, movimientos, 199
Sacarosa, 452
Sáculo, 206
Sal
  equilibrio, papel de los mineralocorticoides, 359
  forma perdedora, 346
Salinos, catárticos, 442
Salival, secreción, 431
Saltatoria, conducción, 87–88
Sangre, 521–554
  aglutinógenos, 530
  amortiguación, 615–616
  anastomosis arteriovenosas, 538
  angiogénesis, 539
  anticoagulantes, 535
  antígeno, herencia, 529
  arterias, 536–537
  arteriolas, 536–537
  bomba
    muscular, 549–550
    torácica, 549
  capilares, 537–538
    activos, 549
    inactivos, 549
  catabolismo de hemoglobina, 526–527
  circulación, 535–543
    arterial, 543–548
    arteriolar, 543–548
    capilar, 546–549
    linfática, 550
    venosa, 549
  coagulación, mecanismo de, 531–533
  composición iónica, 503–504
  embolia gaseosa, 550
  endotelio, 535
  enfermedad hemolítica del neonato, 530
  eritrocitos, 523
  flujo, 544, 548
    laminar, 540
    presión venosa, 549–550
  fórmula de Poiseuille–Hagen, 541–542
  fuerza de corte, 540–541
  función del bazo, 523
  génica, activación, 540–541
  gravedad, efecto de la, 544
  grupo Rh, 530
  hemoglobina, 523
    en feto, 525–526
  hemostasia, 531–535
  hipoproteinemia, 531
  latido cardiaco, efectos, 549
  lesión, respuesta a la, 531
  leucocitos, 522–523
  ley de Laplace, 542–543
  linfa, 535
  linfáticos, 538
  líquido intersticial, equilibrio con, 548
  mecanismos de anticoagulación, 533–535
  medición del flujo sanguíneo, 539
  médula ósea, 522
  método auscultatorio, 545–547
  músculo liso vascular, 536
  plaquetas, 523
  plasma, 530–531
  presión
    arterial, 544
    crítica de cierre, 542
    sanguínea
      arterial normal, 546
      medición, 544–545
    venosa
      en cabeza, 550
      medición, 550
    flujo, 547
  proteínas plasmáticas, 530–531
  reacciones de la hemoglobina, 523–525
  resistencia, 539, 542, 543
  síntesis de hemoglobina, 526
  sistema ABO, 527–528
  tipos sanguíneos, 527–530
  transfusión, reacciones, 528–529
  vasos de capacitancia, 543
  velocidad, 544
    promedio, 541
  venas, 538
  vénulas, 538
  viscosidad, 542
  volumen del líquido intersticial, 550–552
  volumen total, 2
Sanguínea
  presión, 544–545
  tipificación, 528
Sanguíneo
  flujo, 590–591, 599, 643–644
    medición, 539
  grupo, antígenos, 527
  plasma, 2
Sanguíneos
  tipos, 527–530
    aglutinógenos, 530
    enfermedad hemolítica del neonato, 530
    grupo Rh, 530
    herencia de antígenos, 529
    reacciones a la transfusión, 528–529
    sistema ABO, 527–528
  vasos, 642–643
Sarcolema, 93
Sarcómera, 95
Sarcoplásmico, retículo, 96
Sarcotubular, sistema, 96
Saturación, 195
Schlemm, conducto de, 182
Schwann, células, 80, 90
Secretada, insulina, 318–320
    insulina, 318–320
    metabolismo, 318
    preparaciones de insulina, 319
    relación con el potasio, 319
    sangre, 318
    transportadores de glucosa, 318
Secretora
  fase, 412
  inmunidad, 73, 457
Secretoras, inmunoglobulinas, 73
Secundaria
  amenorrea, 422
  diabetes, 334
  estructura, 17
  insuficiencia suprarrenal, 360
  membrana timpánica, 205
Secundarias, terminaciones, 158
Secundario
  hiperaldosteronismo, 359
  transporte activo, 48–49
Secundarios, espermatocitos, 404

- Sed, 276
- Segmentación, contracciones, 475
- Segundo grado, bloqueo cardiaco de, 497
- Segundos mensajeros, 51, 54–56
- Selectinas, 38
- Sellado, zona, 372
- Semántica, memoria, 290
- Semen, 405
- Semicirculares, conductos, 206
- Seminíferos, 402
- Senil, demencia, 294–295
- Seniles, placas, 294
- Sensibilización, 291
- Sensitivos específicos, núcleos de relevo, 230
- Sensorial
  - codificación, 152–153
    - duración, 153
    - intensidad, 153
    - modalidad, 152
    - ubicación, 152–153
  - información, 153–155
    - exploración neurológica, 155
    - ley de energías nerviosas específicas, 153–155
    - ley de proyección, 155
    - reclutamiento de unidades sensoriales, 155
  - unidad, 152
- Sensoriales
  - nervios, 575
  - receptores, 149–156
    - clasificación, 149–150
    - codificación sensorial, 152–153
    - corpúsculos de Pacini, 151
    - exploración neurológica, 155
    - fuente de potencial generador, 151–152
    - generación de impulsos en receptores cutáneos, 151–152
    - información sensorial, 153–155
    - ley de energías nerviosas específicas, 153–155
    - ley de proyección, 155
    - órganos de los sentidos, 150–151
    - potenciales generadores, 151
    - receptores sensoriales, 149–151
    - reclutamiento de unidades sensoriales, 155
- Sensorioneural, sordera, 213
- Sentidos, órganos, 150–151
- Señal
  - partícula de reconocimiento, 17
  - péptido, 17, 40
  - transducción, 222
  - transductores de transcripción activada, 52
- SERCA, bomba, 52
- Serotonina, 136–137, 237
- Serotoninérgicos, receptores, 137
- Serpentinos, receptores, 54
- Sertoli, células de, 402
- Seudocolinesterasa, colinesterasa, 135
- Seudohermafroditismo femenino, 397
- Seudohipoaldosteronismo, 360
- Seudohipoparatiroidismo, 369
- Sexual
  - cromatina, 392–393
  - diferenciación, 392–400
    - anómala, 396–398
    - anomalías
      - cromosómicas, 396–397
      - hormonales, 397–398
    - cromatina sexual, 392–393
    - cromosomas, 392
      - sexuales, 392
    - desarrollo
      - cerebral, 396
      - gonadal, 394
    - embriología
      - aparato reproductor, 394–396
      - genitales, 394–396
    - género cromosómico, 392–393
    - menopausia, 400
    - precocidad sexual, 399–400
    - pubertad, 398–400
      - precoz, tardía, 399–400
      - tardía, ausente, 400
- Sexuales
  - cromosomas, 392
  - esteroides, globulina fijadora, 407
  - hormonas, 337, 392
  - secundarios, caracteres, 407
- Sheehan, síndrome de, 389
- Siete hélices, receptores, 54
- Siggaard–Andersen, nomograma de curva, 684–686
- Simpatectomía, 556
- Simpática
  - cadena, 263
  - descarga noradrenérgica, 268–269
  - división, 263–265
- Simpático
  - colinérgico, sistema vasodilatador, 556
  - paravertebral, ganglio, 263
- Simpáticos, ganglios, transmisión en, 266
- Simples
  - células, 194
  - crisis convulsivas parciales, 233
- Sinapsis, 115–116
  - al paso, 125
  - química, 115
- Sináptica
  - actividad, transmisión química, 129–134
    - química de transmisores, 129–130
    - recaptación, 132–134
    - receptores, 130–132
  - hendidura, 115
  - plasticidad y aprendizaje, 291–292
- Sinápticas, vesículas, 116
- Sináptico, relevo, 118
- Sinápticos, botones, 80, 116
- Sinaptobrevina, 117
- Sincitiotrofoblasto, 423
- Sincronización, 234
- Sindromática, sordera, 214
    - síndrome de Pendred, 214
    - síndrome de QT largo, 214
- Síndrome X, 334
- Sinoauricular, nodo, 489
- Sintaxina, 117
- Sintético, estrógeno, 418
- Sintéticos, agonistas, antagonistas, 668
- Sintrofinas, 96
- Sinucleína α, 254
- Sinusal, arritmia, 497
- Sistémica
  - regulación hormonal, 566–567
    - cininas, 566
    - hormonas natriuréticas, 566
    - vasoconstrictores circulantes, 567
  - respuesta, a la lesión, 76
- Sístole
  - diástole, duración, 510
  - electromecánica total, 510
- Sistólica, presión, 507, 544
- Snellen, cartas con letras de, 184
- Sobreflujo, incontinencia por, 662
- Sobretonos, 209
- Sodio, transportador de glucosa dependiente, 453
- Sodio–potasio, trifosfatasa de adenosina activada, 46
- Soluto, 5
- Solutos, unidades para medir concentración de, 2
    - equivalentes, 2
    - molas, 2
- Solvente, 5
- Soma, 80
- Somática
  - área sensitiva I, 174
  - área sensitiva II, 174
- Somáticos, cromosomas, 392
- Somatomedina C, 382
- Somatomedinas, 382–384
- Somatosensitiva, área primaria, 243
- Somatosensitivas, vías, 173–180
    - acetilcolina, 178–179
    - analgesia inducida por estrés, 177
    - asta dorsal, 173
    - canabinoides, 179
    - encefalinas, 177–178
    - haz espinotalámico ventrolateral, 175–177
    - lesiones del sistema nervioso central, 176–177
    - morfina, 177–178
    - organización somatotópica, 173–175
    - plasticidad cortical, 176
    - regulación de transmisión del dolor, 177–179
    - vía de la columna dorsal, 173–175
- Somatosimpático, reflejo, 558
- Somatostatina, 280, 315, 330–331, 447–448
- Somatostatinomas, 331
- Somatotópica, organización, 173–175
- Sonambulismo, 237
- Sonido
  - localización, 213
  - primero, 512
  - transmisión, 209–210
- Sonoras, ondas, 208–209
- Soplos, 512–513
- Soporte, células, 219
- Sordera, 213
  - no sindromática, 214
  - sindromática, 214
- Sostén, nervio colateral de, 126
- Starling
  - fuerzas, 548
  - ley cardiaca de, 109, 515
- STAT, proteína, 58
- Stokes–Adams, síndrome de, 497
- Subfornical, órgano, 276, 573
- Subliminal, franja, 123,
- Submucoso, plexo, 269, 448
- Subtalámico, núcleo, 250
- Sueño, 236–238
  - apnea obstructiva durante el, 237
  - efectos, 634
  - etapas, 234–235
  - husos, 234
  - sin movimientos oculares rápidos, 234
- Sueño–vigilia
  - ciclo, 236–239
    - ciclo talamocortical, 235–236
    - distribución de las etapas del sueño, 235
    - etapas del sueño, 234
    - importancia del sueño, 236
    - ritmo α, 233–234
    - ritmo β, 233–234
    - ritmo γ, 233–234
    - sueño REM, 234–235
  - estados, 229–240
- Suero, 530
  - cinasa regulada por, 355
- Superior
  - colículo, 199
  - pedúnculo, 254
- Superiores, neuronas motoras, 243, 244

Supersensibilidad, 126
Suprarrenal
  corteza, 337, 342–346
    ACTH, acción de, 345
    angiotensina II, acciones de, 345
    clasificación, 342–343
    deficiencias enzimáticas, 346
    especies, diferencias entre, 343
    esteroides, biosíntesis, 344–345
    esteroides secretados, 343
  habilidad de respuesta, 352
  insuficiencia, 349
  médula, 337, 338–342
    adrenalina, efectos de, 340–342
    catecolaminas, 338–340
    dopamina, efectos de la, 342
    sustancias secretadas, 340
  morfología, 338
  secreción de la médula, 342
    control nervioso, 342
    regulación, 342
    secreción selectiva, 342
  sulfocinasa, 345
Suprarrenalectomía, 356
Suprarrenales
  andrógenos, efectos, 348
  glucocorticoides, 332
Supratentoriales, lesiones, 247
Supresión, escotoma por, 188
Supresora, tira, 247
Surfactante, factor, 597–598
Sustancia
  gelatinosa, 173
  negra, 250
Sustancia P, 143, 175, 448
Sustancia P/neurocinina A, gen, 143
Sustentaculares, células, 219

T
T, célula, receptores, 72
T, células, cooperadoras, 70
T, pinza, 117
T, sistema, 96
Tabes dorsal, 662
Tacrolimus, 75
Táctil
  agnosia, 155
  agudeza, 153
Talámico
  fascículo, 250
  núcleo reticular, 230
Talámicos, núcleos, 229–230
Tálamo, 229–231
Talamocortical, ciclo, 235–236
Talamoestriado, vía, 250
Tallo
  basal, células, 219
  encefálico
    vía lateral, 247
    vías, postura, movimiento voluntario, 246
Tamaño, principio, 105
Tamoxifén, 418, 427
Tangente, pantalla, 198
Tapa, sitio, 14
Taquicardia, 497
  helicoidal, 500
Taquicininas, 143
Tartamudeo, 298
TATA, caja, 11
Taxol, 35
Tebesio, venas de, 578
Teca interna, 412
Tectoespinal, haz, 246
Tectorial, membrana, 206
Tejido, conductancia, 284
Telarquia, 398
Temblor
  de intención, 257–258
  en reposo, 253
Temperatura, 167–172, 611
  aferentes, 285
  corporal normal, 283
  efecto, 405
  fiebre, 285–286
  hipotermia, 286
  mecanismos reguladores, 285
  pérdida de calor, 284–285
  producción de calor, 283–284
  regulación, 282–286
Temporal
  coordinación, del corazón, 510
  hueso, 205
  suma, 120
  vía, 195
Tensa, configuración, 610
Tensión
  activa, 102
  total, 102
Tensor del tímpano, 203
Tercer grado, bloqueo cardiaco de. *Véase* Completo, bloqueo cardiaco
Terciaria
  estructura, 17
  insuficiencia suprarrenal, 360
Térmico, gradiente, 284
Térmicos, nociceptores, 167
Terminaciones grupo II. *Véase* Secundarias, terminaciones
Terminales
  botones, 80, 116
  cisternas, 96
Termodilución, 514
Termógena, acción, 308, 310
Termogénesis, 310–312
Termorreceptores, 167–168
Terrores nocturnos, 237
Testicular
  descenso, 410
  función, 409–410
    inhibinas, 409–410
    retroalimentación esteroidea, 410
  síndrome de feminización, 398
Testículos, función endocrina, 406–409
    acciones, 407
    caracteres sexuales secundarios, 407–408
    efectos anabólicos, 408
    mecanismo de acción, 408–409
    metabolismo, 407
    producción de estrógenos, 409
    secreción, 407
    testosterona, 406–407
    transporte, 407
Testosterona, 392
Testotoxicosis, 59
Tetania, completa, 101
Tétanos, 101
  toxina, 119
Tetrahidrobiopterina, 138
Tetrahidrobiopterina (BH4), deficiencia, 138
Tetraploide, 13
Tiazolidinedionas, 327
Timbre, 209
Timpánica, membrana, 203
Timpánico, reflejo, 210
Tinnitus, 216
Tinohipotalámicas, fibras, 236
Tinte, 195
Tipo I, células, 589
    intersticiales medulares, 642
Tipo II, células, 590
Tiroglobulina, 304
Tirogloso, conducto, 302
Tiroidea
  hormona, 332
    efectos, 308–313
    formación, secreción, 302–305
    metabolismo, 305–307
    secreción, 302–305
    síntesis, 304–305
    termogénesis, 308
  peroxidasa, 304
  secreción, 307–308
Tiroideas
  hormonas, 371
  tormentas, 312
Tiroideo
  crecimiento, 308
  istmo, 302
Tiroides, glándula, 301–314
    acción termógena, 310
    aparato cardiovascular, 312
    catecolaminas, 312
    crecimiento
      efectos, 313
      tiroideo, 308
    fluctuaciones en la unión, 306
    formación, secreción, 302–305
    homeostasis del yodo, 303
    hormona estimulante, 307–308
    mecanismo de acción, 308–310
    mecanismos de control, 308
    metabolismo
      carbohidratos, 313
      colesterol, 313
      hormonas tiroideas, 305–307
    músculo esquelético, 312
    química, 302–303
    regulación de secreción tiroidea, 307–308
    secreción, 302–305
    síntesis, 304–305
    sistema nervioso, 312
    termogénesis, 310–312
    transporte
      hormonas tiroideas, 305–307
      yodo a través de los tirocitos, 303
    unión con proteínas, 305–306
Tiroides, hormona estimulante de, 279, 377
    efectos en la tiroides, 307–308
    metabolismo, 307
    química, 307
    receptores, 308
Tirosina, hidroxilasa, 138
Tirotóxica, miopatía, 312
Tirotropina, 279, 377
  hormona liberadora de, 280
Tiroxina, globulina fijadora, 305
Titulable, acidez, 680
Titulación, línea de, 685
Todo o nada, ley, 85–86
Tolerancia, 179
Tónica, fase, 233
Tónicas, contracciones, 475
Tonicidad, 6, 665
Tónico-clínica, crisis convulsiva, 233
Tónicos, receptores. *Véase* Receptores, adaptación, lenta
Tono, 110, 163
Torácica, bomba, 549
Tórax, pared, 595–596
Tos, 632
Tos ferina, toxina, 57
Total
  agua corporal, 2
  espacio muerto, 600

Toxina
  botulínica, 119
  tetánica, 119
Trabecular, hueso, 371
Traducción, 14, 17
Transaminasas, 18
Transcitosis, 49–50
Transcortina, 346
Transcripción, 13
  estimulación de, 51–52
Transducina, 191
Transferencia, ácido ribonucleico de, 13
Transferrina, 459
Transfusión, reacciones, 528–529
Transitorio, potencial de receptor, 168
Translocón, 17
Transmisión funcional, 115–128
Transmisores
  de molécula grande, 143–145
    péptidos opioides, 143–144
    polipéptidos, 144–145
    sustancia P, 143
    taquicininas, 143
  de molécula pequeña, 134–146
    acetilcolina, 134–135
      receptores para, 135–136
    ácido aminobutírico γ, 141
      receptores, 141–142
    adrenalina, 138
    aminoácidos
      excitadores, 140–143
      inhibidores, 140–143
    anestesia, 143
    biosíntesis de catecolaminas, 138–139
    canabinoides, 145
    catabolismo de catecolaminas, 139
    catecolaminas, 138–140
    colinesterasas, 135
    dopamina, 139–140
    gases, 145
    glicina, 142
    glutamato, 140
    histamina, 137–138
    monoaminas, 134–138
    noradrenalina, 138
    receptores
      dopamina, 140
      glutamato, 141
      serotoninérgicos, 137
    receptores α y β, 139
    serotonina, 136–137
    transmisores químicos, 145–146
  química, 129–130
Transmural, presión, 543
Transporte
  hormonas
    corticosuprarrenales, 346–348
      aldosterona, 347–348
      cetoesteroides (17-cetoesteroides), 348
      metabolismo de glucocorticoides, 347
      unión con glucocorticoide, 346–347
    tiroideas, 305–307
  máximo, 648
  proteínas, 45
  a través de epitelios, 49
  a través de membranas celulares, 43–49
    balsas, 44
    cavéolas, 44
    conductos iónicos, 46–47
    cubiertas, 45
    endocitosis, 43–44
    exocitosis, 43
    Na, K ATP-asa, 47
      regulación de actividad de, 47
    permeabilidad de membrana, 45–46
    transporte
      activo secundario, 48–49
      vesicular, 45
Transtirretina, 305
Traube–Hering, ondas, 562
Trehalasa, 452
Trepadoras, fibras, 255
Tricromatos, 196
Trifascicular, bloqueo, 497
Trinucleótido, repetición, 43, 252
Triple respuesta, 581
Triyodotironina plasmática, 305
Trk, receptores, 90
Trófica, acción, 443
Trófico, soporte de neuronas, 89–90
Trombasténica, púrpura, 75
Trombocitopénica, púrpura, 75
Trombocitosis, 523
Trombomodulina, 533
Trombopoyetina, 75
Tromboxano A2, 563
Trópicas, hormonas, 377
Tropomiosina, 94
Troponina, 52, 94
Troponina C, 94
Troponina I, 94
Troponina T, 94
Tubular
  función, 647–657
    ácido *p*-aminohipúrico, transporte, 651
    acuaporinas, 652
    asa de Henle, 653
    concentración de orina, 657
    diuresis osmótica, 656
    eliminación de agua libre, 657
    equilibrio glomerulotubular, 651–652
    mecanismo
      de contracorriente, 654–656
      de transporte de glucosa, 650
    reabsorción
      de glucosa, 650
      de sodio, 648–649
    reabsorción y secreción tubulares, 648
    retroalimentación tubuloglomerular, 651–652
    transporte
      activo secundario, 650–651
      de agua, 652
    túbulo
      distal, 653
      proximal, 652–653
    túbulos colectores, 653–654
  mielina, 597
  reabsorción, 639
  secreción, 639
Tubuloglomerular, retroalimentación, 651–652
Tumorales, genes supresores, 43

U
Uabaína, 676
Ubiquitinación, 18
Umbral
  intensidad, 85
  potencial, 85
Uncus, hernia, 247, 249
Unión
  moléculas de adhesión de, 38
  pliegues de la, 123
Unión, neuromuscular, 123–125
    anatomía, 123
    liberación cuántica de transmisor, 124–125
    potencial de placa terminal, 124
    secuencia de fenómenos durante la transmisión, 123–124
Uniones de las puntas, 207
Unipolar, registro, 492
Unipolares, derivaciones, 492–494
Unitario, músculo liso, 109
Uracilo, 13
Urea
  formación, 18
  función, 656
Uremia, 660
Uretral externo, esfínter, 661
Urinaria, infección, 250
Urocinasa, activador de plasminógeno tipo, 533
Urotensina-II, 567
Uterina, circulación, 581–582
Uterino, ciclo, 412–413
Utrículo, 206

V
V, onda, 512, 549
V_2, receptores, 666
Vagal, tono, 556
Vaginal, ciclo, 414
Valsalva, maniobra, 561–562
Vanilloides, receptores, 168
Varicosas, venas, 550
Varicosidades, 125
Vascular
  factor de crecimiento endotelial, 539
  músculo liso, 536
  obstáculo, 542
  reactividad, 349
Vasculogénesis, 539
Vasectomía, 406
Vasoconstricción, 555
Vasoconstrictores circulantes, 567
Vasodilatación, 555
Vasodilatadores, metabolitos, 563
Vasomotores, nervios, 575
Vasopresina, 277, 279, 377, 666
  receptores, 279, 665–666
  secreción, efectos del volumen, 667
    estímulos que afectan, 667
Vasos rectos, 642
Vectocardiografía, 495–496
Vectocardiogramas, 496
Vector
  instantáneo, 495
  QRS promedio, 495
Vejiga, 661–662
  control reflejo, 662
  desaferentación, 662
  desnervación, 662
  llenado, 661
  médula espinal, sección de, 662
  neurógena espástica, 662
  vaciamiento, 661–662
Vellosas, células, 211
    internas, 206
Velocidad crítica, 540, 545
Venas comitantes, 285
Venoarteriales, derivaciones, 620
Venoconstricción, 555
Venodilatación, 555
Venosa
  circulación, 549
  pletismografía por oclusión, 539
  presión
    bomba
      muscular, 549–550
      torácica, 549
    cabeza, 550
    efectos del latido cardiaco, 549
    embolia gaseosa, 550
    flujo, 549–550
    medición, 550
Venosas, válvulas, 538
Ventana redonda, 205

- Ventilación
  - desigual, 599–600
  - pulmonar, volumen de, 593
- Ventilación/perfusión
  - desequilibrio, 620
  - índices, 603
- Ventral
  - área tergmentaria, 179
  - haz corticoespinal, 242
  - núcleo talámico posterior, 176
  - posterior lateral, núcleo, 173
  - vía, 195
- Ventrales, núcleos cocleares, 211
- Ventricular
  - expulsión, 508
  - fibrilación, 500
  - izquierda, tiempo de expulsión, 510
  - sístole, 489, 508
  - volumen al final de la
    - diástole, 508
    - sístole, 508
- Ventriculares, arritmias, 499–501
- Ventrolateral
  - cordotomía, 177
  - haz espinotalámico, 175–177
    - efectos de lesiones en sistema nervioso central, 176–177
    - plasticidad cortical, 176
- Verbal, sistema, 292
- Verdadera, pubertad precoz, 399
- Vermis, 254
- Vértigo, 216
  - postural paroxístico benigno, 216
- Vesicular
  - tránsito, 40–42
  - transporte, 49, 537
- Vesículas, transporte, 45
- Vestibular
  - aparato, 213
  - movimientos, 199
  - sistema, 213–216
    - aceleración lineal, 215–216
    - aceleración rotatoria, 214–215
    - orientación espacial, 216
    - vía central, 214
- Vestibulares, núcleos, 213
- Vestíbulo-cerebelo, 257
- Vestibuloespinal, haz, 246
- Vestibuloocular, reflejo, 215
- Vía hística, factor inhibidor, 533
- Viajeras, ondas, 210–211
- Vibratoria, sensibilidad, 155
- Virilización, 346
- Visceral
  - dolor, 169–170
  - músculo liso, 109
- Viscerales, reflejos, componentes respiratorios, 633
- Viscosidad, 542
- Visión, punto cercano, 189
- “Visión ciega”, 198
- Vista, 181–202
  - acomodación, 188–189
  - anomalías frecuentes en el mecanismo de formación de imagen, 187–188
  - áreas corticales que intervienen en la vista, 195
  - base iónica de los potenciales en el fotorreceptor, 190
  - campos visuales, 197–198
  - colículo superior, 199
  - color, características del, 195–196
  - compuestos fotosensibles, 190–191
  - corteza visual primaria, 194–195
  - cromática, visión, 195–197
  - frecuencia crítica de fusión, 197
  - lesiones en las vías ópticas, 198
  - mecanismo
    - formador de imagen, 186–189
    - fotorreceptor, 189–193
  - mecanismos
    - nerviosos, 197
    - retinianos, 196–197
  - melanopsina, 192
  - movimientos oculares, 199
  - nueva síntesis de monofosfato de guanosina cíclico, 192
  - oscuridad, adaptación a la, 197
  - pigmentos de conos, 192
  - principios de óptica, 186–187
  - procesamiento de información visual en la retina, 192–193
  - protección, 184–186
  - punto cercano, 189
  - receptores, 184
  - reflejos pupilares, 189
  - respuestas
    - eléctricas, 189–190
    - en vías visuales, corteza, 193–195
  - retina, 182–194
  - rodopsina, 190–192
  - vías
    - a la corteza, 193–194
    - nerviosas, 184
  - visión binocular, 197–198
- Visual
  - agnosia, 155
  - agudeza, 182, 184
  - púrpura. *Véase* Rodopsina
  - vías y corteza, 193–195
    - áreas corticales encargadas de la vista, 195
    - corteza visual primaria, 194–195
    - vías a la corteza, 193–194
- Visuales, campos, 197–198
  - frontales, 184
- Visuoespacial, sistema, 292
- Vitamina A, 191
  - retineno, síntesis de, 191
- Vitamina D, 365–367
- Vitaminas, 24, 458, 464–466
  - absorción, 458–459
- Vitíligo, 380
- Vítreo, 182
  - humor, 182
- Volley, efecto, 211
- Voltaje, activado por, 45
- Volumen
  - al final de la diástole, factores que influyen, 515
  - conductor, 492
  - espiración forzada en un segundo, 593
- Volumétrica, relajación ventricular, 509
- Vomeronasal, órgano, 223
- Vómito, 473–475
- von Willebrand, factor de, 74
- V-pinza, 117
- VR1, 168
- VRL-1, 168
- Vulnerable, periodo, 501

W

- Walleriana, degeneración, 82, 126
- Warfarina, 535
- Weber–Fechner, ley de, 153
- Wenckebach, fenômeno de, 497
- Wernicke, área de, 297
- Willis, polígono, 569
- Wilson, enfermedad de, 252
- Wolff–Parkinson–White, síndrome de, 501

X

- Xeroftalmía, 191

Y

- Yodo
  - homeostasis, 303
  - transporte a través de los tirocitos, 303
- Yodotirosina, desyodinasa, 305
- Young–Helmholtz, teoría de, 196
- Yugular, pulso, 512
- Yunque, 203
- Yuxtaglomerular, aparato, 641, 673
- Yuxtaglomerulares, células, 641, 673
- Yuxtamedular, nefronas, 640
- Yuxtacrina, comunicación, 50

Z

- Zona
  - fasciculada, 338
  - glomerulosa, 338
  - pelúcida, 423
  - reticular, 338
- Zonas activas, 117
- Zónulas, 181
  - adherente, 38
  - oclusiva, 38

Food and Nutrition Board, *National Academy of Sciences* – Recomendaciones dietéticas del *National Research Council*, revisado en 1989.[a]

					Vitaminas liposolubles				Vitaminas hidrosolubles							Minerales						
Categoría	Edad (años) o estado	Peso[b] (kg)	Talla[b] (cm)	Proteína (g)	Vitamina A (μg de RE)[c]	Vitamina D (μg)[d]	Vitamina E (mg de α-TE)[e]	Vitamina K (μg)	Vit. C (mg)	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg NE)[f]	Vit. B_6 (mg)	Folato (μg)	Vit. B_{12} (μg)	Calcio (mg)[g]	Fósforo (mg)	Magnesio (mg)	Hierro (mg)	Cinc (mg)	Yodo (μg)	Selenio um (μg)
Lactantes	0-0.5	6	60	13	375	7.5	3	5	30	0.3	0.4	5	0.3	25	0.3	400	300	40	6	5	40	10
	0.5-1.0	9	71	14	375	10	4	10	35	0.4	0.5	6	0.6	35	0.5	600	500	60	10	5	50	15
Niños	1-3	13	90	16	400	10	6	15	40	0.7	0.8	9	1.0	50	0.7	800	800	80	10	10	70	20
	4-6	20	112	24	500	10	7	20	45	0.9	1.1	12	1.1	75	1.0	800	800	120	10	10	90	20
	7-10	28	132	28	700	10	7	30	45	1.0	1.2	13	1.4	100	1.4	800	800	170	10	10	120	30
Varones	11-14	45	157	45	1000	10	10	45	50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1200	1200	270	12	15	150	70
	19-24	72	177	58	1000	10	10	70	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	1200	1200	350	10	15	150	70
	25-50	79	176	63	1000	5	10	80	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
	51+	77	173	63	1000	5	10	80	60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	1200	800	350	10	15	150	70
Mujeres	11-14	46	157	46	800	10	8	45	50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1200	1200	280	15	12	150	45
	15-8	55	163	44	800	10	8	55	60	1.1	1.3	15	1.5	180	2.0	1200	1200	300	15	12	150	50
	19-24	58	164	46	800	10	8	60	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	1200	1200	280	15	12	150	55
	25-50	63	163	50	800	5	8	65	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	800	800	280	15	12	150	55
	51+	65	160	50	800	5	8	65	60	1.0	1.2	13	1.6	180	2.0	1200	800	280	10	12	150	55
Embarazada				60	800	10	10	65	70	1.5	1.6	17	2.2	400	2.2	1200	1200	320	30	15	175	65
Lactante	1er semestre			65	1300	10	12	65	95	1.6	1.8	20	2.1	280	2.6	1200	1200	355	15	19	200	75
	2° semestre			62	1200	10	11	65	90	1.6	1.7	20	2.1	260	2.6	1200	1200	340	15	16	200	75

Modificado y reproducido con autorización a partir de *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. National Academy Press, 1989. Copyright © 1989 por la National Academy of Sciences. Cortesía de la *National Academy Press*, Washington, D.C.

[a] Las recomendaciones, expresadas como consumo diario promedio en el tiempo, buscan considerar las variaciones entre la mayoría de las personas normales que viven en Estados Unidos bajo los factores de estrés ambientales usuales. Las dietas deben basarse en alimentos variados con el propósito de aportar otros nutrimentos para los cuales no están muy bien definidos los requerimientos humanos.

[b] Los pesos y las tallas de adultos de referencia son medianas reales de la población estadounidense para la edad designada. La mediana de pesos y tallas de los menores de 19 años de edad no siempre son los valores idóneos.

[c] Equivalentes de retinol, 1 equivalente de retinol = 1 mg de retinol o 6 μg de caroteno β.

[d] Como colecalciferol; 10 μg de colecalciferol = 400 IU de vitamina D.

[e] Equivalentes de tocoferol-α; 1 mg de *d*-tocoferol-α = 1 α-TE.

[f] 1 NE (equivalente de niacina) es igual a 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano dietético.

[g] Los valores del calcio aumentan después de los 50 años de edad.